



# Epidémiologie des démences en Afrique centrale : Mortalité et incidence en population congolaise

Harielle Anne-Claire Samba

## ► To cite this version:

Harielle Anne-Claire Samba. Epidémiologie des démences en Afrique centrale : Mortalité et incidence en population congolaise. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2016. Français. NNT : 2016LIMO0022 . tel-01334997

**HAL Id: tel-01334997**

**<https://theses.hal.science/tel-01334997>**

Submitted on 21 Jun 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE N°523-SCIENCE POUR  
L'ENVIRONNEMENT

UMR INSERM 1094 Neuroépidémiologie Tropicale, Limoges, France

## Thèse

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Santé Publique/Epidémiologie

Présentée et soutenue par

**Harielle Anne-Claire SAMBA**

Le 04 Avril 2016

## **Epidémiologie des Démences en Afrique Centrale : Mortalité et Incidence en Population Congolaise**

Thèse dirigée par : Pr Philippe Lacroix, Dr Maëlen Guerchet

### **JURY:**

#### **Président**

Pr Jean-François Dartigues : Inserm U897, Victor Segalen Bordeaux.

#### **Rapporteurs**

Pr Mofou Belo : Université de Lomé, CHU de Lomé, Togo.

Pr Thérèse Sonan : Université d'Abidjan, Côte d'Ivoire.

#### **Examineur**

Pr Bébène Ndamba-Bandzouzi : Université Marien Ngouabi, CHU de  
Brazzaville, Congo.

#### **Directeurs**

Pr Philippe Lacroix : UMR Inserm 1094, CHU, Unité de Médecine Vasculaire,  
F-87000 Limoges, France.

Dr Maëlen Guerchet : Centre for Global Mental Health, King's College  
London.



**Université  
de Limoges**

**« Mak matt na bayi ci rew »**

**Proverbe Africain :**

**« Un vieux a toujours sa place dans la famille, la société »**

*Habacuc2 :3 « Car c'est une prophétie dont le temps est déjà fixé, Elle marche vers son terme, et elle ne mentira pas ; Si elle tarde, attends-la, Car elle s'accomplira, elle s'accomplira certainement. »*

*A Dieu le père créateur de toute chose ;  
A la Vierge marie, pour son intercession ;*

*In memoriam*

*Bantangouna Edouard*

*Djambourila Martine*

*Mpio Marie*

*Massolola Jacqueline*

## **Remerciements**

Aux membres du Jury, merci pour l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de participer à ce Jury. Veuillez trouver ici le témoignage de remerciements et de profond respect.

Au Professeur Jean-François Dartigues, je vous remercie pour l'honneur que vous me faite en acceptant de présider ce Jury. Vous avez le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux Professeurs Mofou Belo et Thérèse Sonan, d'avoir accepté de participer au jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Je remercie le Pr Bébène Ndamba-Bandzouzi, d'avoir accepté de participer au jury.

A mes directeurs de thèse

Le Pr Philippe Lacroix, pour l'encadrement, le soutien et la disponibilité ;

Le Dr Maëlen Guerchet, pour ce long chemin parcouru ensemble depuis mon stage de master 2, pour ton soutien, ton esprit d'écoute, ta disponibilité, et ton sens du travail ;

Aux Responsables et membres de l'institut de Neurologie Tropicale de Limoges

Le Professeur Pierre-Marie Preux, directeur de l'unité INSERM UMR 1094, pour m'avoir ouvert les portes de l'institut il y a 4 ans et m'avoir fait confiance en m'accordant l'opportunité de réaliser cette thèse, veuillez très cher Pr Pierre-Marie trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude ;

Le Professeur Michel Dumas, pour avoir créé ce « nid » de formation des jeunes chercheurs que nous sommes ;

Le Professeur Gilles Dreyfus et Docteur Benoît Marin, responsables du master ainsi que tous les enseignants du master pour leurs enseignements et leur accueil à l'institut ;

Dr Bello Hamidou, pour m'avoir aidé à parfaire ma formation d'épidémiologiste, pour sa disponibilité et son sens du travail ;

Dr Gilles Kehoua, pour toute l'aide apportée lors des enquêtes ;

Tous mes collègues, nos échanges, nos moments partagés : Mandy Nizard, Dr Sophie Pilleron, Carmen Mizhoum, Dr Corine Yessito, Brice Yedomon, Emilie Auditeau,...

A tous les membres de l'INSERM UMR1094, particulièrement à François Dalmay et au Pr Philippe Nubukpo, pour la bonne humeur ;

Les secrétaires de l'institut : Pascale, Charlotte et Elisabeth, sans qui toute l'organisation administrative serait un chaos, merci pour tout.

Je tiens également à remercier tous nos collaborateurs Centrafricains et Congolais sans qui ce travail n'aurait pu être fait :

Le Pr Bébène Bandzouzi-Ndamba pour sa gentillesse, son optimisme, sa bonne humeur, son sens du travail et pour tous les bons moments partagés ;

Le Pr Pascal Mbelesso ;

Mr Romuald, le grand logisticien, pour sa rigueur, sa disponibilité et sens du travail ;

Mr Pierre Ossibi Infirmier-major à l'hôpital de Gamboma ;

Tous les enquêteurs et nos chauffeurs sans qui ce travail n'aurait pu être fait.

Je porte également une attention particulière à toutes ces personnes âgées et leurs familles sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé, je vous suis très reconnaissante.

Je remercie également le Fond pour la recherche AXA pour le soutien financier de ce travail.



#### A mes parents

Mon père Gaston Samba « Tata SAMBA », pour le soutien, les encouragements et pour ton amour incommensurable, merci papa ;

Ma mère Pauline Mpolo « Mama Mpolo », pour avoir toujours été là, pour tes prières et ton amour incommensurable, merci maman ;

Veillez chers papa et maman trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance pour ce long chemin parcouru ensemble.

#### Ma famille

Mon oncle Séraphin Mianfoutila et maman Rose Mianfoutila, pour leur accueil en France et leur gentillesse ;

Mon papi Matsima Jean Paul, pour m'avoir permis de poursuivre mes études supérieures en France, merci pour tout ;

Ma tante Elisabeth ;

Mes frères : Cédric et Gracia Samba, pour tout l'amour et les encouragements ;

Mes sœurs : Davila, Paulvie et Paulga, j'ai toujours pu compter sur vous pour me remonter le moral quand j'étais abattue, merci pour votre soutien ;

Mes cousines : Marita, Peggy, Divine, Balenda pour l'accueil et tout leur soutien ;

A la famille Mbakidi, Jean-Pierre, Patrice, David, Hemard ;

Mes amis : Samantha, Grâce, Rovis, Alsen, Magalie, Nitch, Odron, Chloé, Paradelle, Gaël, Lumière d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin, merci pour votre soutien ;

A mon très cher et tendre Roland Jannick, pour ton aide, ta patience, ton réconfort et ton soutien ;

A tous les membres de ma famille.

## Résumé

L'Afrique est confrontée à un vieillissement démographique sans précédent. L'âge étant le facteur principal dans la survenue des démences, l'Afrique devra affronter l'un des plus grands risques socio-sanitaire et économique du 21<sup>e</sup> siècle. Cette situation accentue la pression sur des systèmes nationaux de santé sollicités au-delà de leurs capacités. L'épidémiologie des démences est encore très peu connue en Afrique et la plupart des données existantes portent sur la prévalence. La démence étant une pathologie chronique et actuellement incurable, la prévention et l'amélioration de la qualité de la prise en charge des malades restent les meilleures armes pour la gestion de cette pathologie. Pour mieux aider les pays africains à bâtir des politiques de santé adaptées, il est important de fournir des données portant sur l'évolution (incidence et mortalité) de cette pathologie. L'objectif de nos travaux était d'estimer l'incidence des démences et le pronostic de ces pathologies en terme de survie. Notre travail a été réalisé à partir d'une cohorte de sujets âgés, habitant les zones urbaine et rurale de la République du Congo, recrutés lors de l'enquête de prévalence EPIDEMCA et suivis pendant deux ans entre 2012 et 2014. Dans un premier temps nous avons estimé la mortalité associée à la démence. La comparaison des taux de mortalité en fonction du statut cognitif a montré que les sujets déments avaient un risque de décès plus important. Ce risque était 2,5 fois plus élevé par rapport aux sujets normaux (HR= 2,53, IC<sub>95%</sub>: 1,42-4,49, p=0,001) et augmentait avec l'âge et la sévérité de la maladie. Concernant l'incidence, nous avons observé 23 (2,38%) nouveaux cas de démence et estimé une incidence brute de 15,79 (IC<sub>95%</sub>: 10,25 – 23,32) pour 1000 Personne Année (PA). L'incidence standardisée à la population âgée d'Afrique Subsaharienne S était de 13,53 (IC<sub>95%</sub> 9,98 – 15,66). En tenant compte des différents facteurs analysés, l'âge (p=0,003) et un faible engagement social (p=0,028) (défini par un manque ou une faible participation aux activités communautaires) étaient les principaux facteurs associés à l'incidence de la démence en population congolaise. Globalement, nos résultats soulignent le fardeau que représente la démence pour l'Afrique et sont en parfaite adéquation avec ceux issus d'autres pays à faibles et moyens revenus et des pays à revenus élevés. Toutefois, il est difficile de généraliser nos résultats à la population africaine, car il s'agit d'un continent vaste avec des spécificités pour chaque population. La mise en place de programmes d'études multicentriques dédiés aux démences adoptant des méthodologies similaires serait souhaitable. Les politiques de santé relatives aux personnes âgées devraient intégrer la prise en charge des démences.

**Mots clés :** démence, incidence, mortalité, Afrique subsaharienne, République du Congo

## Abstract

The African population is ageing at an unprecedented rate. In sub-Saharan Africa (SSA), the number of people aged 60 years and above is projected to rise to over 67 million by 2030 (representing a 100% increase in the 25 years since 2005). Incidence and mortality data help us understand the epidemiology and disease burden of dementia, and thereby improve policy planning. Although dementia prevalence have been reported for many countries of SSA, incidence and mortality related to dementia remain poorly described to date as only Nigeria had reported dementia incidence among older African adults. This study aimed to assess the dementia related incidence and mortality, and associated risk factors in Congolese people aged over 65 years recruited in EPIDEMCA survey. The baseline population was followed up during two years.

Older participants were traced and interviewed annually in rural and urban Congo between 2012 and 2014. DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria were required for dementia and Alzheimer's disease diagnoses. Data on vital status were collected throughout the follow-up. Cox proportional hazards model was used to assess the link between baseline dementia diagnosis and mortality risk. Risk factors for incident dementia were examined using a competing-risks regression model based on Fine and Gray methods.

After two years of follow-up, 101 (9.8%) participants had died. Compared to participants with normal cognition at baseline, mortality risk was more than 2.5 times higher among those with dementia (HR= 2.53, 95% CI: 1.42-4.49,  $p=0.001$ ). Among those with dementia, only clinical severity of dementia was associated with an additional increased mortality risk (HR=1.91; CI 95%, 1.23-2.96;  $p=0.004$ ). Age (per 5-year increase), male sex and living in an urban area were independently associated with increased mortality risk across the full cohort. Among the dementia-free cohort, the crude incidence of dementia was estimated at 15.79 (95% CI 10.25 – 23.32) per 1000 Person Year. We estimated a standardised incidence (on the 2015 Sub-Saharan Africa population) of 13.53 (95% CI 9.98–15.66). Regarding baseline characteristics, old age ( $p=0.003$ ) and poor social engagement (assessed by community activity) ( $p=0.028$ ) at baseline were associated with increased dementia incidence among Congolese older adults.

Our results, as previously described, support the ongoing demographic and epidemiologic transition in SSA. They highlight the need of longitudinal population-based studies dedicated to dementia incidence and mortality among African people. Given that Africa is a continent subject to unprecedented population ageing; our data highlight the need to address the burden of dementia in this region.

Support should incorporate prevention plans based primarily on modifiable (cardiovascular) risk factors, education and social inclusion of the elderly, as well as support for patients and their relatives.

**Keys words:** Dementia, incidence, mortality, Sub-Saharan Africa, Republic of Congo

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Chapitre I : Généralités.....                       | 23 |
| I- La démence.....                                  | 24 |
| 1- Evolution du concept historique.....             | 24 |
| 2- Définition.....                                  | 25 |
| 3- Diagnostic des démences.....                     | 26 |
| 4- Différents types de démence .....                | 28 |
| 5- Traitement .....                                 | 33 |
| II- Le Mild Cognitive Impairment (MCI) .....        | 35 |
| 1- Définition.....                                  | 35 |
| 2- Classification .....                             | 36 |
| 3- Diagnostic.....                                  | 37 |
| Chapitre II : Epidémiologie des démences.....       | 38 |
| I- Au niveau mondial .....                          | 39 |
| 1- Prévalence .....                                 | 39 |
| 2- Incidence .....                                  | 40 |
| 3- Facteurs de risque .....                         | 41 |
| 4- Mortalité .....                                  | 49 |
| II- Au niveau du continent africain .....           | 52 |
| 1- Prévalence .....                                 | 52 |
| 2- Incidence .....                                  | 57 |
| 3- Facteurs de risque .....                         | 58 |
| 4- Mortalité .....                                  | 60 |
| Objectifs de la recherche : .....                   | 62 |
| Chapitre III : Le Cadre d'étude .....               | 63 |
| I- Présentation de la République du Congo.....      | 64 |
| 1- Présentation du système sanitaire congolais..... | 66 |

|   |     |
|---|-----|
| 2- Cadre d'étude Urbain : Brazzaville .....   | 66  |
| 3- Cadre d'étude Rural : Gamboma.....   | 67  |
| II- Place de la personne âgée en Afrique et au Congo.....                                   | 69  |
| Chapitre IV : Méthodologie de l'étude.....  | 73  |
| I- Population d'étude :.....  | 74  |
| 1- Outils de recueil des données : Questionnaire d'enquête .....                            | 74  |
| 2- Déroulement de l'enquête.....  | 76  |
| 3- Variables recueillies et modalités de recueil .....                                      | 76  |
| 4- Déroulement des entretiens .....   | 79  |
| 5- Ethique.....   | 80  |
| 6- Traitement des données et analyses statistiques .....                                    | 81  |
| Chapitre V : Résultats.....   | 85  |
| 1- Description de la population d'étude.....  | 86  |
| 1- Etude 1 : Mortalité associée à la démence chez les sujets Congolais.....                 | 90  |
| Résumé de l'étude .....   | 90  |
| 2- Etude 2 : Incidence de la démence en population congolaise après deux ans de suivi ..... | 91  |
| Résumé de l'étude .....   | 91  |
| VI-Discussion.....  | 92  |
| 1- Synthèse des Principaux résultats.....   | 92  |
| 2- Discussion générale.....   | 93  |
| ➤ Forces et limites.....  | 98  |
| ➤ Perspectives .....  | 99  |
| Références .....  | 102 |
| _Toc445212946   |     |

## Liste des Abréviations

ADI: Alzheimer's Disease International  
ADDTC: State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center  
CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination  
AMMP: Adult Morbidity and Mortality Project  
APA : American Psychiatric Association  
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
Apo : Apo lipoprotéine E  
CDR: Clinical Dementia Rating Scale  
CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease  
CHU-B: Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville  
CIM-10 : Classement International des Maladies - 10ème édition  
CSI: Centre de Santé Intégré  
CSI-D: Community Screening Interview for Dementia  
DA: Démence Alcoolique  
DSM: Diagnostic and Statistical Manual for mental disorders  
DV: Démence Vasculaire  
EDAC: Epidémiologie des démences en Afrique Centrale  
EPIDEMCA: Epidemiology of Dementia in Central Africa  
EPIDEMCA-FU: Epidemiology of Dementia in Central Africa - Follow-Up  
GDS: Geriatric Depression Scale  
HR: Hazard Ratio  
HTA: Hypertension Artérielle  
IADL: Instrumental Activities of Daily Living  
IC<sub>95%</sub> : Intervalle de Confiance à 95%  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IIDP : Indianapolis Ibadan Dementia Project  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IPS : Index de Pression Systolique  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
MA : Maladie d'Alzheimer  
MCI : Mild Cognitive Impairment  
MMSE: Mini-Mental State Examination  
NMDA: N-méthyl-D-aspartate

NINCDS-ADRA: National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-  
Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PA : Personne-Année

RCA : République Centrafricaine

RR : Risque relatif

TEP : Tomographie par Émission de Positons

UMR: Unité Mixte de Recherche

USA: United States of America

10-WDRT: 10-Word Delayed Recall Test



## Liste des Tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1 :</b> Critères diagnostiques de la démence selon le DSM-IV .....   | 27 |
| <b>Tableau 2 :</b> Les différents types de démences.....  | 29 |
| <b>Tableau 3 :</b> Autres types de thérapies impliqués dans la prise en charge des troubles cognitifs .....                               | 35 |
| <b>Tableau 4</b> Critères généraux du diagnostic du MCI (Petersen, 2004).....   | 37 |
| <b>Tableau 5 :</b> Les études illustrant le lien entre HTA et démences (Hanon, 2014).....   | 44 |
| <b>Tableau 6 :</b> Incidence des démences et de la MA chez les Yorubas du Nigeria et d'Indianapolis (USA), IIDP, 2001.....                | 57 |
| <b>Tableau 7 :</b> Lien entre mortalité et démence chez les Yorubas d'Ibadan et les Yorubas d'Indianapolis .....                          | 60 |
| <b>Tableau 8 :</b> Lien entre mortalité et démence chez les tanzaniens .....  | 61 |
| <b>Tableau 9 :</b> Répartition (en %) des personnes âgées $\leq 60$ ans selon sexe et le lieu de résidence (Gaimard et Libali, 2011)..... | 72 |
| <b>Tableau 10:</b> Description de la population d'étude.....  | 87 |
| <b>Tableau 11:</b> Description des participants sans diagnostic initial.....  | 89 |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1 :</b> Diagramme présentant les différents types de MCI (adaptée de Petersen, 2004).....   | 36 |
| <b>Figure 2 :</b> Répartition des études épidémiologique sur la démence en Afrique subsaharienne (Olayinka and Mbuyi, 2014). .....  | 56 |
| <b>Figure 3 :</b> Carte de la république du Congo (Source : <a href="http://www.defap.fr/images/cartes-pays/carte-congo-brazzaville.gif/view">http://www.defap.fr/images/cartes-pays/carte-congo-brazzaville.gif/view</a> ) ..... | 65 |
| <b>Figure 4 :</b> Cartographie de la ville de Brazzaville (Source : <a href="http://WWW.reseau-espaces-volontariats.org">WWW. reseau-espaces-volontariats.org</a> )67   |    |
| <b>Figure 5 :</b> Marché de Gamboma ( <i>source : <a href="http://www.afriquechos.ch">www. afriquechos.ch</a></i> ).....  | 68 |
| <b>Figure 6 :</b> Hôpital de base de Gamboma (Bâtiment de médecine) ( <i>source <a href="http://www.congo-site.com">www. congo-site.com</a></i> ) .....   | 68 |
| <b>Figure 7 :</b> Situation des deux zones d'études Gamboma (zone rurale) et Brazzaville (zone urbaine) sur la carte du Congo (adaptation) .....  | 69 |
| <b>Figure 8 :</b> Répartition (en %) de personnes âgées <60 ans selon la région (Gaimard et Libali, 2011) 71  |    |
| <b>Figure 9 :</b> Mesure de l'IPS chez un sujet âgé à Gamboma lors de l'enquête EPIDEMCA-FU (Juillet 2013).....   | 78 |
| <b>Figure 10 :</b> Entretien avec une patiente à Gamboma enquête EPIDEMCA-FU .....  | 80 |

## **Liste des Annexes**

|  |     |
|--|-----|
| <b>Annexe 1 :</b> Liste des communications .....     | 120 |
| <b>Annexe 2 :</b> Planche du Grober et Buschke ..... | 121 |
| <b>Annexe 3 :</b> Questionnaire d'enquête .....      | 124 |

## Cadre conceptuel des travaux de thèse

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans la continuité des études épidémiologiques menées par notre équipe de recherche (UMR Inserm 1094) sur les démences en Afrique centrale. Ces travaux ont été initiés grâce aux programmes EDAC et EPIDEMCA (Epidémiologie des Démences en Afrique Centrale). L'objectif général de ces deux programmes était d'améliorer l'état des connaissances sur les démences en Afrique centrale.

EDAC est le premier programme portant sur l'étude de l'épidémiologie des démences en Afrique centrale. Initié en 2009, il a permis d'estimer la prévalence des démences dans deux villes d'Afrique centrale : Brazzaville (République du Congo) et Bangui (République Centrafricaine (RCA)). A Bangui, la prévalence des démences était de 8,1 % (IC<sub>95%</sub> : 5,7-10,5) et de 6,7 % (IC<sub>95%</sub> : 4,5-8,8) à Brazzaville. Dans cette première étude, les valeurs de prévalence de la démence étaient proches de celles observées dans les pays à hauts revenus; confortant l'hypothèse de la transition épidémiologique.

En 2011, un programme plus large mené en population (EPIDEMCA) avait été mis en place dans ces deux pays. Il s'agit d'un programme multicentrique basé sur deux pays d'Afrique centrale : la RCA et la République du Congo. Ces travaux épidémiologiques sur les démences en Afrique centrale ont été menés entre novembre 2011 et décembre 2012 impliquant plus de 2000 participants. Le schéma d'étude de ces travaux était de type transversal, incluant dans chaque pays une zone rurale (Nola en RCA et Gamboma au Congo) et une zone urbaine (Bangui en RCA et Brazzaville au Congo) (Guerchet et al., 2013a).

A ce jour, EPIDEMCA a permis :

- d'estimer la prévalence des démences en Afrique centrale (RCA et République du Congo) (Guerchet et al., 2013b) ;
- d'investiguer les facteurs psychosociaux et nutritionnels des troubles cognitifs en Afrique Centrale (Pilleron et al., 2014; Pilleron et al., 2015a; Pilleron et al., 2015b; Pilleron et al., 2015c) ;
- d'établir le profil épidémiologique des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) en Afrique centrale (Desormais et al., 2014).

En 2012, grâce au financement de la Fondation pour la recherche AXA, un nouveau programme (EPIDEMCA-FU) visant à suivre cette population a été mis en place. Vu la situation politique en RCA, l'étude a été limitée aux sujets inclus dans EPIDEMCA au Congo.

Ce nouveau programme avait pour objectif :

- d'estimer le risque de mortalité associée aux démences ;
- d'estimer l'incidence des démences et facteurs associés ;
- d'évaluer le stigma associé aux démences ainsi que la dépendance.

Pour répondre aux objectifs fixés par ce programme, un suivi sur deux ans des sujets EPIDEMCA de la République du Congo a été mis en place entre 2012 et 2014. La question de recherche abordée dans cette thèse porte sur les deux premiers objectifs du programme EPIDEMCA-FU.

### **Contribution personnelle aux travaux de thèse**

Au cours de ces trois années de thèse, mon travail a d'abord été consacré à la rédaction des documents (protocole de recherche, questionnaires d'enquêtes et autres documents administratifs) et à la gestion globale du programme de recherche EPIDEMCA-FU.

Je me suis également consacrée au recueil des données sur le terrain. Dans ce cadre, j'ai effectué deux missions au Congo d'une durée globale de trois mois chacune : une première mission en 2013 (Juillet à Septembre 2013) et une seconde mission en 2014 (Juillet à Septembre 2014). Au cours de ces missions, j'ai formé les enquêteurs, participé au recueil des données sur le terrain et à la préparation logistique des enquêtes. A la fin de chaque mission, j'ai saisi les questionnaires d'enquête, nettoyé et finalisé les bases de données.

Enfin, la phase finale de mon travail a été consacrée à l'exploitation et à l'analyse statistique des données recueillies au cours de ces deux premières années.

Ce travail a été valorisé à travers deux publications répondant aux objectifs de cette thèse. De même, des communications orales et affichées dans des congrès et conférences nationales et internationales ont permis de diffuser les résultats de mon travail.

## Introduction

Au niveau mondial, la population vieillit du fait de l'allongement de l'espérance de vie et de la baisse des taux de fécondité (Pison, 2009). Ce vieillissement s'accompagne de l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques liées à l'âge comme les démences (Olayinka et Mbuyi, 2014). Considérée comme l'un des continents les plus jeunes au monde, l'Afrique doit aujourd'hui faire face à un vieillissement démographique sans précédent. En effet, en moins de 40 ans, la proportion des sujets africains âgés de 60 ans et plus devrait quadrupler passant de 56 millions en 2010 à 215 millions en 2050. Il y aura alors en Afrique cinq fois plus de sujets âgés de 80 ans et plus qu'il n'y en a aujourd'hui (Golaz et al., 2012). Il est important de prendre conscience des défis que cette évolution implique d'autant plus que les populations africaines vieillissent dans un contexte socio-économique difficile. L'âge étant le facteur principal dans la survenue des démences et de la Maladie d'Alzheimer (MA) (Lobo et al., 2000), le nombre de cas de démence en Afrique devrait augmenter de façon considérable. L'Afrique devra donc faire face à l'un des plus grands risques socio-sanitaires et économique du 21<sup>e</sup> siècle (Prince et al., 2011).

La démence est définie par Hill comme : «un syndrome clinique caractérisé par une altération progressive des facultés cognitives et affectives suffisamment graves pour perturber le fonctionnement quotidien et diminuer la qualité de vie». Elle est l'une des principales pathologies chroniques liées à l'âge. On estime à 46,8 millions le nombre de personnes atteintes d'une démence dans le monde en 2015, dont un peu plus de la moitié (58%) vivrait dans les pays à faible et moyen revenu. Chaque année, on dénombre environ 9,9 millions de nouveaux cas. Ce chiffre devrait continuer à augmenter puisqu'il est prévu 74,7 millions d'individus atteints d'une démence en 2030 et 131,5 millions en 2050 (Prince et al., 2015). Cette hausse est en majeure partie liée à l'augmentation du nombre de cas de démence dans les pays à faible et moyen revenu ; particulièrement ceux d'Afrique Subsaharienne où le nombre de déments devrait augmenter de 215% entre 2015 et 2050. Si l'on inclut l'entourage familial, le nombre de personnes directement affectées par les démences serait plus important. Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique, conséquent et durable.

Les démences impliquent des coûts importants et de lourdes charges à la fois pour le malade et son entourage. Les sujets déments sont de gros consommateurs de soins de santé (Prince, 2007). Les coûts pris en compte comprennent les coûts des soins (familiaux) informels, les coûts directs des soins médicaux et d'autres coûts sociaux associés. Le total des coûts dans le monde était estimé à 604 milliards de dollars US en 2010, soit 1% du produit intérieur brut mondial (Prince et al., 2010; Wimo et al., 2013) et à 818 milliards de dollars US en 2015 (Prince et al., 2015). Vu l'organisation des systèmes de santé, les familles des pays les plus pauvres seront particulièrement susceptibles d'utiliser les services médicaux privés coûteux, et donc devraient dépenser encore plus (Prince, 2007). Cette

situation vient accentuer la pression sur des systèmes nationaux de santé déjà sollicités au-delà de leurs capacités.

En plus de l'âge, d'autres facteurs ont été évoqués : le sexe féminin (l'incidence et la prévalence apparaissent généralement plus élevées chez les femmes) (Gao et al., 1998; Rocca et al., 2014) ; le génotype de l'Apolipoprotéine E (ApoE) (Rubinsztein et Easton, 1999; Rocca et al., 2014a) ; les facteurs de risque cardiovasculaire (Hypertension artérielle (HTA), diabète de type 2, hypercholestérolémie) et certains comportements à risque comme la consommation abusive d'alcool et le tabagisme (Alonso et al., 2009). D'autres facteurs comme la dépression et certains événements psycho-sociaux (perte d'un conjoint, perte d'un enfant...) seraient également impliqués dans cette pathologie (Qiu et al., 2010a). Ces facteurs n'ont pas tous la même force d'association et leur influence diffère suivant les périodes d'exposition considérées. Il semblerait que l'accumulation de ces facteurs tout au long de la vie favoriserait l'évolution de la démence (Qiu et al., 2010a; White, 2010) .

L'épidémiologie des démences demeure encore très peu connue en Afrique ceci en dépit du fait que 4 millions d'africains vivent avec une démence en 2015 (Prince et al., 2015). La plupart des données disponibles à ce jour portent sur l'estimation de la prévalence (Olayinka et Mbuyi, 2014) contre seulement deux sur l'incidence (Hendrie et al., 2001; Gureje et al., 2011) et deux également sur la mortalité (Perkins et al., 2002; Paddick et al., 2015). Pour permettre à l'Afrique de mieux faire face aux démences, il est important de disposer des données épidémiologiques dépassant le cadre de la prévalence. La démence étant une affection chronique et non curable, sa prévalence est conditionnée par la vitesse d'apparition des cas (incidence) et leur durée de survie. Disposer des données sur l'évolution et le pronostic de cette pathologie aiderait à mieux comprendre les disparités dans la prévalence des démences en Afrique, outre les divergences méthodologiques et socioculturelles reportées dans les différentes études (Olayinka et Mbuyi, 2014). De plus, le suivi dans le temps des populations de personnes âgées, permettrait de mieux explorer les facteurs impliqués et aiderait à la mise en place d'actions préventives ciblées.

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans une dynamique d'approfondissement de l'état des connaissances sur les démences et facteurs associés en Afrique subsaharienne en général et plus particulièrement en République du Congo (pays d'Afrique centrale). Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'évolution des personnes âgées démentes et aux facteurs qui pourraient être impliqués dans l'apparition de cette pathologie. Nous avons réalisé un suivi sur deux ans (2012-2014) des sujets âgés congolais recrutés lors de l'étude EPIDEMCA (Guerchet et al., 2013). Ce suivi nous a permis d'estimer le risque de mortalité, l'incidence et les facteurs associés aux démences chez les sujets congolais.

## **Chapitre I : Généralités**

Dans ce premier chapitre, nous présenterons les généralités portant sur le concept de « démences ». Nous ferons un bref rappel sur l'évolution historique de ce concept suivi de sa définition puis nous aborderons les différents aspects cliniques (classification, diagnostic et traitement).



## **I- La démence**

### **1- Evolution du concept historique**

La démence est un syndrome évolutif et chronique caractérisé par une importante dégradation des fonctions cognitives (**le langage, le jugement, la praxie, la gnose**). Cette pathologie connue depuis la plus haute antiquité, a très souvent été assimilée à la folie. Dans l'antiquité, la démence était définie comme un état d'aliénation mentale ou d'altération du jugement lié au très grand âge, synonyme de folie.

Au II<sup>ème</sup> siècle de notre ère, Galien sera le premier à introduire le terme « Dementia », qu'il distingue du délirium caractérisé par son évolution aiguë.

Au XV<sup>ème</sup> siècle, la dénonciation de la folie devient une forme générale de critique et de stigmatisation. A cette époque la démence était une raison d'invalidier un testament ou d'excuser certains crimes puisque le dément était perçu comme un être privé de son esprit donc dépourvu de raison.

Entre le XVII<sup>ème</sup> et le début du XVIII<sup>ème</sup> siècle, les individus atteints de troubles mentaux, étaient victimes de mauvais traitements, du au fait que la « détérioration mentale » de l'individu était perçue par la société comme étant le prix à payer suite aux excès commis par ce dernier. Cela justifiait des châtements comme l'emprisonnement, l'internement dans des asiles, et même la mise à mort.

Pinel en 1797, sera le premier à donner à la démence un sens plus clinique. Il définira la démence comme « une situation marquée par une perturbation des qualités intellectuelles spécifiques de l'humain marquant ainsi une abolition complète de la pensée ».

Mais la notion de démence telle que conçue aujourd'hui, est introduite par Aloïs Alzheimer au XX<sup>ème</sup> siècle. Suite à ses nombreux travaux sur le tissu cérébral, Aloïs Alzheimer définit la démence comme une dégénérescence neuro-fibrillaire du tissu cérébral. La démence acquiert un statut de maladie neurologique en étant une affection organique du cerveau.

Au fil du temps, ce statut de maladie neurologique va se préciser suite aux nombreux travaux sur les démences, notamment ceux de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) et ceux du groupe de travail multidisciplinaire du National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).

Malgré l'évolution de la conception péjorative de la démence, elle demeure toujours chargée d'un sens affectif profond dont le dément, très souvent rejeté par la société, continue d'être victime.

## 2- Définition

Le concept «Démences» caractérise un ensemble de symptômes responsables de troubles de la cognition voire de la personnalité. Ces troubles cognitifs sont plus marqués que ceux que l'on pourrait observer dans le cadre d'un vieillissement normal. Ils se traduisent par des difficultés à s'orienter et à résoudre les problèmes, des troubles de l'attention, de la mémoire et du langage.

Sur le plan étymologique le mot « Démence » tire son origine du latin « *Dementia* » (De = privatif et mens = esprit), synonyme de *Amentia* (folie, extravagance, aliénation mentale).

Sur le plan scientifique, deux définitions sont généralement utilisées, il s'agit de celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de celle proposée par l'American Psychiatric Association (APA).

L'OMS, dans la 10<sup>ème</sup> édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), définit la démence comme «un syndrome dû à une maladie cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisée par une altération de nombreuses fonctions corticales supérieures, telles que la mémoire, l'idéation, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprendre, le langage et le jugement. Le syndrome ne s'accompagne pas d'un obscurcissement de la conscience. Les déficiences des fonctions cognitives s'accompagnent habituellement (et sont parfois précédées) d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation. Ce syndrome survient dans la MA, dans les maladies vasculaires cérébrales, et dans d'autres affections qui, de manière primaire ou secondaire, affectent le cerveau. » (Organisation mondiale de la santé, 1994).

Dans la quatrième version révisée du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), l'APA définit la démence comme « l'apparition de déficits cognitifs multiples qui comportent une altération de la mémoire et au moins l'une des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie ou perturbation des fonctions exécutives. Les déficits cognitifs doivent être suffisamment sévères pour entraîner une altération significative du fonctionnement professionnel ou social et doivent représenter un déclin par rapport au niveau du fonctionnement antérieur de la personne. Enfin, ces déficits ne doivent pas être liés à un delirium ou à une affection psychiatrique» (American Psychiatric Association., 2000).

En 2013, une nouvelle définition a vu le jour, il s'agit de la définition issue de la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-V) (American Psychiatric Association., 2013). Le DSM-V a supprimé le terme démence qui a été remplacé par la notion de « **troubles neurocognitifs majeurs** ». Hormis ce changement de nomenclature, pour ce qui est des critères diagnostiques, le DSM-V à la différence du DSM-IV ne requiert plus nécessairement que la mémoire soit l'un des domaines affectés et il permet dorénavant de prendre en compte des déficits cognitifs limités à un seul domaine.

### **3- Diagnostic des démences**

Lorsqu'il y a plainte d'une personne âgée ou de son entourage, il est important d'établir un diagnostic. D'une manière générale, pour poser le diagnostic de démence, le clinicien s'appuie d'une part sur l'historique de la plainte et du patient (anamnèse) ; et d'autre part sur les résultats des différents tests neuropsychologiques pour identifier les fonctions cognitives affectées. Il s'agit par exemple du Mini Mental State Examen (MMSE) (Folstein et al., 1975) qui permet d'évaluer de façon rapide les capacités d'orientation à la fois spatiale et temporelle, la coordination des gestes, l'attention, l'écriture ou encore la mémoire. Pour distinguer si la plainte mnésique est un oubli bénin ou un véritable trouble de la mémoire, le clinicien est souvent emmené à faire des tests qui permettent d'analyser plus en détails le processus de mémorisation (encodage, stockage et récupération de l'information). Pour ce genre d'analyses, on utilise des tests comme le Mini Mental State Examination (MMSE), le Grober et Buschke (test d'évaluation de la mémoire épisodique) (Grober et al., 1988), le set test d'Isaacs (Isaacs et Kennie, 1973), ou encore le barrage de Zazzo (Zazzo, 1974). L'utilisation de ces tests est importante dans les formes débutantes de la maladie car elle permet de trancher entre un vieillissement normal, un statut dépressif et une détérioration intellectuelle organique. On peut également avoir recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin de confirmer la présence des lésions cérébrales associées aux démences.

Une fois toutes ces informations obtenues, sur la base des différents critères diagnostiques le clinicien est à même d'établir un diagnostic. Les critères les plus utilisés sont ceux du DSM-IV. En dehors de ces critères, il existe d'autres critères et échelles de diagnostic (CIM-9, la CIM-10, la CAMDEX (échelle britannique)).

**Tableau 1 : Critères diagnostiques de la démence selon le DSM-IV**

|  |
|--|
| <p><b>A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :</b></p> <p><b>1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;</b></p> <p><b>2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :</b></p> <p><b>a. aphasie (perturbation du langage)</b></p> <p><b>b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)</b></p> <p><b>c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)</b></p> <p><b>d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).</b></p> <p><b>B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.</b></p> <p><b>C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.</b></p> <p><b>D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :</b></p> <p><b>1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;</b></p> <p><b>2. à des affections générales pouvant entraîner une démence ;</b></p> <p><b>3. à des affections induites par une substance.</b></p> <p><b>E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.</b></p> <p><b>F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie.</b></p> |
|--|

#### **4- Différents types de démence**

Il existe deux grands groupes de démences : les démences neurodégénératives et les démences non dégénératives (tableau 2).

Les démences neurodégénératives encore appelées démences dégénératives, sont dues à une dégénérescence des cellules nerveuses cérébrales. Cette catégorie de démence regroupe la MA, les démences fronto-temporales, les démences à corps de Lewy, la maladie d'Huntington et l'aphasie progressive primaire. Parmi elles, la MA est la plus répandue puisqu'elle représente à elle seule 60 à 70% des cas de démences enregistrés dans le monde (Reitz et al., 2011).

Les démences non dégénératives quant à elles sont le produit d'un certain nombre d'éléments : agents infectieux, facteurs vasculaires ou traumatiques, facteurs toxiques ou encore métaboliques. La démence non dégénérative la plus observée est la démence vasculaire responsable de 15% à 25% des cas (Qiu et al., 2007). Dans certains cas on parle de la démence mixte au cours de laquelle la démence dégénérative de type Alzheimer s'associe à des lésions vasculaires cérébrales.

A côté de ces grands types de démences, on distingue les démences génétiques, qui sont responsables des formes sporadiques (héréditaires) de la MA retrouvés chez les moins de 65 ans (Masellis et al., 2013 ; Lambert et al., 2014).

**Tableau 2 :** Les différents types de démences

| Démences dégénératives ou neurodégénératives  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie d'Alzheimer</li><li>• Démence à corps de Lewy</li><li>• Démence fronto-temporale</li><li>• Maladie de Parkinson</li><li>• Maladie de Huntington</li><li>• Aphasie primaire progressive</li></ul>  |
| Démences non dégénératives  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Démences vasculaires<ul style="list-style-type: none"><li>– Démence par infarctus unique ou multiple</li><li>– Maladie de Binswanger</li></ul></li><li>• Démences traumatiques ou apparentées<ul style="list-style-type: none"><li>– Traumatisme crânien</li><li>– Hématome sous-dural</li><li>– Hydrocéphalie à pression normale</li><li>– Métastases ou tumeurs cérébrales primitives</li><li>– Démence des boxeurs (<i>dementia pugilistica</i>)</li></ul></li><li>• Démences infectieuses<ul style="list-style-type: none"><li>– Démences liées au virus de l'immunodéficience humaine acquise (VIH)</li><li>– Maladie de Creutzfeldt-Jakob</li></ul></li><li>• Démences toxiques et métaboliques<ul style="list-style-type: none"><li>– Déficience en vitamine B12 ou en folates</li><li>– Démence hypothyroïdienne</li><li>– Alcoolisme chronique</li><li>– Médicaments</li></ul></li></ul> |

#### **4.1- La Maladie d'Alzheimer**

Première cause de démence du sujet âgé, la MA est responsable de 60 à 70 % de l'ensemble des cas de démences (Reitz et al., 2011). Elle est à prédominance sous corticale impliquant à la fois les régions hippocampiques et temporales. Sur le plan clinique, elle se caractérise par une atteinte cognitive dominée par les troubles de la mémoire auxquels s'associe de façon variable un syndrome aphaso-apraxy-agnosique ; l'ensemble étant à l'origine du trouble des fonctions instrumentales, des fonctions exécutives et du jugement.

##### **- Anatomopathologie**

Au niveau neuropathologique, la MA est caractérisée par deux types de lésions cérébrales (Braak et Braak, 1991 ; Duyckaerts, 2006 ; Pletnikova et al., 2015):

- les dépôts de peptides bêta-amyloïdes : retrouvés au cœur des plaques séniles ou plaque amyloïdes ; il s'agit de lésions extra-cellulaires (Dickson, 2001). Les plaques séniles sont caractérisées par l'accumulation anormale du peptide bêta-amyloïde dans le cerveau. Ces dépôts insolubles ne sont pas métabolisés par l'organisme et détruisent progressivement les fibres nerveuses adjacentes (Viola et Klein, 2015).

- les lésions neuro-fibrillaires : il s'agit de lésions intracellulaires conduisant à la perte neuronale et synaptique. Cette lésion est caractérisée par l'agrégation de la protéine Tau sous forme de filaments au sein des neurones. En l'absence de pathologie, la protéine Tau stabilise les microtubules des axones. Dans la MA cette protéine devient hyperphosphorylée ce qui la dissocie du microtubule. En se dissociant la protéine Tau déstabilise le microtubule qui finit par s'agréger au sein des neurones puis s'altérer (Cárdenas et al., 2012).

D'une manière générale, la dégénérescence des neurones du fait des lésions (plaques séniles et accumulation de Tau), va progressivement conduire à un déclin cognitif. Le premier symptôme reconnaissable est généralement la perte de la mémoire à court terme, qui commence par de simples oublis et évolue jusqu'à la perte complète de la mémoire à court terme. Enfin, le stade le plus dévastateur de la maladie se caractérise par la perte des compétences spécifiques et l'incapacité à reconnaître ses proches.

##### **- Épidémiologie**

L'âge est le principal facteur de risque de la MA (Lobo et al., 2000). La prévalence de la MA augmente exponentiellement avec l'âge ; doublant tous les 5 ans à partir de 65 ans (Prince et al., 2012). Parmi les autres facteurs suggérés, on peut citer le sexe (sa prévalence et son incidence apparaissent en général plus élevées chez les femmes (Andersen et al., 1999 ; Rocca et al., 2014), les

traumatismes crâniens, le niveau d'éducation (White, 2010), les antécédents familiaux de la MA, l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'ApoE (Gatz et al., 2006) et les facteurs de risque vasculaire : le diabète (Akomolafe et al., 2006), l'hypercholestérolémie (Anstey et al., 2008) et l'hypertension artérielle (Hayden et al., 2006 ; Hanon, 2014).

#### - Critères Diagnostiques

Diagnostiquer une MA repose essentiellement sur des critères cliniques, un examen neuropsychologique et sur l'histoire de la maladie. Les critères diagnostiques utilisés sont ceux proposés par le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association) (McKhann et al., 1984) et le DSM-IV. Les critères du NINCDS-ADRDA permettent de distinguer trois niveaux de certitude dans le diagnostic de la MA : le diagnostic probable, possible et certain. La certitude du diagnostic n'est possible que lors d'un examen neuropathologique (l'autopsie ou la biopsie) qui permet de confirmer la présence des caractéristiques neuropathologiques de la MA (atrophie corticale, plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires).

Ces critères permettent de diagnostiquer la MA à des stades uniquement avancés. Même à ces stades, le diagnostic est généralement qualifié de probable, la certitude du diagnostic ne pouvant être apportée que par l'analyse anatomo-pathologique. Afin d'améliorer le diagnostic de la MA d'autres éléments de diagnostic ont été reconsidérés. Ces éléments portent notamment sur :

- la recherche et le dosage des marqueurs biologiques de la MA (peptide  $A\beta_{42}$ , de la protéine Tau et de sa forme phosphorylée) dans différents fluides de l'organisme (le liquide céphalorachidien ou encore le plasma) (Gabelle and Lehmann, 2013) ;
- l'utilisation de biomarqueurs spécifiques qui permettent de réaliser des marquages du cerveau grâce à des produits de contraste. Cette technique est utilisée dans l'imagerie morphologique : Imagerie par résonance magnétique (IRM), volumétrie de l'hippocampe et imagerie fonctionnelle (Tomographie par émission de positons (TEP)).

Pour les formes plus atypiques et en milieu spécialisé on peut avoir recours à la scintigraphie cérébrale, au typage de l'ApoE4 ou à d'autres types d'imageries.

La prise en compte de ces nouveaux éléments pour le diagnostic de la MA a permis de définir de nouveaux critères (Cummings et al., 2013) complémentaires de ceux proposés par Dubois (Dubois et al., 2010). Ces nouveaux critères permettent de mieux caractériser le stade et la sévérité de la maladie. On distingue désormais quatre diagnostics possibles : à risque de MA, forme préclinique de la MA, forme prodromale de la MA et démence due à la MA.



## **4.2- La Démence Vasculaire (DV)**

La DV est la plus prévalente des démences non dégénératives, comptant pour 15% à 25% des cas (Qiu et al., 2007). Elle touche généralement la tranche d'âge des 60-75 ans et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Gorelick et al., 2011).

### **- Anatomopathologie**

Le terme DV marque un état clinique de détérioration intellectuelle suite à des lésions cérébrales d'origine vasculaire (lacunes, infarctus et hémorragies). Elle est provoquée par une série d'AVC qui altère le flux sanguin et endommage ou détruit le tissu cérébral. Dans certains cas, on observe une coexistence à fréquence égale, de la MA et de la DV, on parle alors de démence mixte ou de MA à composante cérébrovasculaire (MA+DV) (Auriacombe et al., 2008). Les autres principaux types de démences vasculaires sont : les démences vasculaires sous-corticales, les démences liées à un infarctus stratégique et les démences vasculaires héréditaires. La DV par infarctus multiples est la forme la plus courante (Hachinski et al., 1975). Dans la plupart des DV, l'atteinte des fonctions exécutives, (l'attention, la mémoire de travail, la planification, les activités séquentielles, la rapidité des processus mentaux, la capacité d'abstraction) est précoce et prédominante, alors que dans le cadre de la MA cette détérioration est progressive (Gauthier and Ferris, 2001).

### **- Critères Diagnostiques**

Contrairement à la MA, il est plus difficile d'aboutir à un consensus sur un outil de diagnostic assez précis pour les DV en raison de l'hétérogénéité étiologique (Chui, 2005 ; Auriacombe et al., 2008).

Il existe au moins huit critères/scores diagnostiques de DV, reflétant l'absence de consensus sur le diagnostic. Les principaux sont : le score ischémique d'Hachinski (Hachinski et al., 1975), le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), les critères NINDS-AIREN (Román, 2004), la CIM-10 (Organisation mondiale de la santé, 1994), les critères ADDTC (State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center) (Chui et al., 1992). Le score ischémique d'Hachinski est le plus utilisé. Ce score n'inclut ni la définition de la démence, ni l'utilisation de l'imagerie ; non disponible lors de sa conception. La plupart des études anatomocliniques ont montré que ce score permet de bien différencier la démence multi-infarctus de la MA. En revanche, il est peu utile pour le diagnostic des démences mixtes, et peu sensible aux pathologies vasculaires sous-corticales (Nyenhuis et Gorelick, 1998).

Globalement, le diagnostic des DV se base sur trois éléments principaux:

- La présence de facteurs de risque vasculaire (âge, HTA, signes d'athérome, insuffisance cardiaque) ;

- Des antécédents d'AVC avec présence de symptômes et signes focaux ;
- Une évolution par palier du déficit cognitif observé, marqué par des périodes de stabilisation voire d'amélioration (qui s'oppose à l'évolution progressive et lente notée dans la MA).

On note également depuis quelques années l'apport de diverses techniques de l'imagerie cérébrale pour le diagnostic de la DV (Brun, 2000 ; Mikol et Vallat-Decouvelaere, 2000).

## **5- Traitement**

Les démences sont actuellement incurables. Le but du traitement est double: stabiliser ou au moins retarder la progression de la maladie et améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés. Dans le cadre de la MA, ces traitements à visée symptomatique agissent sur les conséquences des lésions et non sur leurs causes.

La prise en charge médicale des démences fait intervenir deux types de traitements : traitements médicamenteux et non médicamenteux.

Les traitements médicamenteux appartiennent à deux classes : les inhibiteurs des cholinestérases et les antiglutamates.

### **- Les inhibiteurs de cholinestérase**

Le peu d'acétylcholine produite dans le cerveau des patients atteints de la MA est rapidement dégradé par l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) avec pour résultat un déficit de ce neurotransmetteur, contribuant à la perte de mémoire et d'autres fonctions cognitives. Les inhibiteurs de la cholinestérase sont utilisés dans le but d'empêcher la dégradation de l'acétylcholine pour le traitement des formes légères et modérées de la MA. On distingue trois types de molécule de ce type : le donépézil (Aricept ®), la galantine (Reminyl ®) et la rivastigmine (Exelon ®).

Les inhibiteurs de la cholinestérase, sont également utilisés dans le traitement des démences vasculaires pures ou mixtes. Les résultats d'un essai clinique multicentrique montrent un effet positif de l'utilisation de la galantine chez des sujets présentant une démence pure ou mixte. Le même effet a été relevé avec l'utilisation du donépézil pour le traitement des démences pures (Auriacombe et al., 2008).

### **- Les antiglutamates**

Les antiglutamates permettent de bloquer les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate, molécule impliquée dans l'excitation toxique du système nerveux (Laake et Oeksengard, 2002) . Ils

permettent ainsi de retarder la perte des fonctions cognitives (Tariot et al., 2004). Chez certains patients, l'utilisation de ce type de molécule permet une nette amélioration des fonctions cognitives (Reisberg et al., 2003). Le seul médicament de ce type commercialisé est la mémantine (Exiba ®), indiquée pour le traitement des formes modérées à sévères.

#### **- Autres thérapies**

Une thérapie préventive est utilisée pour les DV. Cette thérapie cible la prise en charge des facteurs de risque vasculaire (diabète et hypertension). Dans le cadre des essais randomisés sur le bénéfice éventuel des antihypertenseurs, il a été montré une diminution d'environ 50% du risque d'incidence dans les groupes traités (Hanon, 2014).

Bien que certains médicaments permettent de ralentir la progression des déclin et d'améliorer la qualité de vie des malades, les espoirs thérapeutiques se tournent davantage vers les traitements non médicamenteux. Différentes thérapies non médicamenteuses ont été développées. La plupart de ces thérapies sont basées sur des interventions centrées sur la cognition, dont l'objectif est de stabiliser voire d'améliorer le fonctionnement cognitif. Ces thérapies reposent sur la stimulation des fonctions cognitives au moyen de certains exercices (Tableau 3). Depuis peu, les interventions centrées sur la pratique d'une activité physique constituent également une piste thérapeutique prometteuse, si bien que les recommandations actuelles en termes de prévention de la MA s'appuient sur une prise en charge associant activité cognitive et activité physique.

**Tableau 3 :** Autres types de thérapies impliqués dans la prise en charge des troubles cognitifs

- l'entraînement cérébral qui permet de stabiliser les capacités de la mémoire ;
- le travail de biographie qui permet d'identifier l'importance que revêtent certains comportements de la personne concernée ;
- la communication qui permet d'assurer le contact social et la pratique de la fonction de langage ;
- la stimulation basale qui permet d'agir contre le déficit de stimulation dont souffrent les personnes atteintes de démence ;
- l'ergothérapie qui permet d'entraîner les facultés motrices du patient ;
- la thérapie d'autogestion qui renforce la perception de soi et de son entourage ;
- l'entraînement d'orientation.

## **II- Le Mild Cognitive Impairment (MCI)**

### **1- Définition**

De nombreux concepts, dont la plupart apparaissent dans le DSM-IV, ont été développés pour tenter de différencier le vieillissement normal du vieillissement pathologique. Parmi ces concepts, le « Trouble Cognitif Léger » (*Mild Cognitive Impairment*), est le plus utilisé. Les personnes MCI souffrent de déficits cognitifs impliquant la mémoire. Néanmoins, ces troubles ne sont généralement pas suffisamment sévères pour poser un diagnostic de démence (Petersen, 2004). Petersen et al., définissent le MCI comme un « stade clinique dans lequel les sujets sont partiellement symptomatiques mais ne manifestent pas l'ensemble des symptômes d'un syndrome démentiel » (Petersen et al., 1999).

Les sujets MCI évoluent souvent vers la démence. Ce taux de conversion est variable selon les études (6 à 25% par an) (Michel et al., 2007). Cependant, il existe d'autres modes d'évolution du MCI : stabilisation de l'état cognitif ou réversibilité des troubles (Tourchon et Portet, 1983). Dans la cohorte Mayo, le taux de conversion annuel était de 1 à 2% pour les MCI vers un statut cognitif normal et de 12% vers une démence. Le suivi sur 6 ans de ces sujets a montré un taux de conversion vers la démence de 80% (Petersen, 2004).

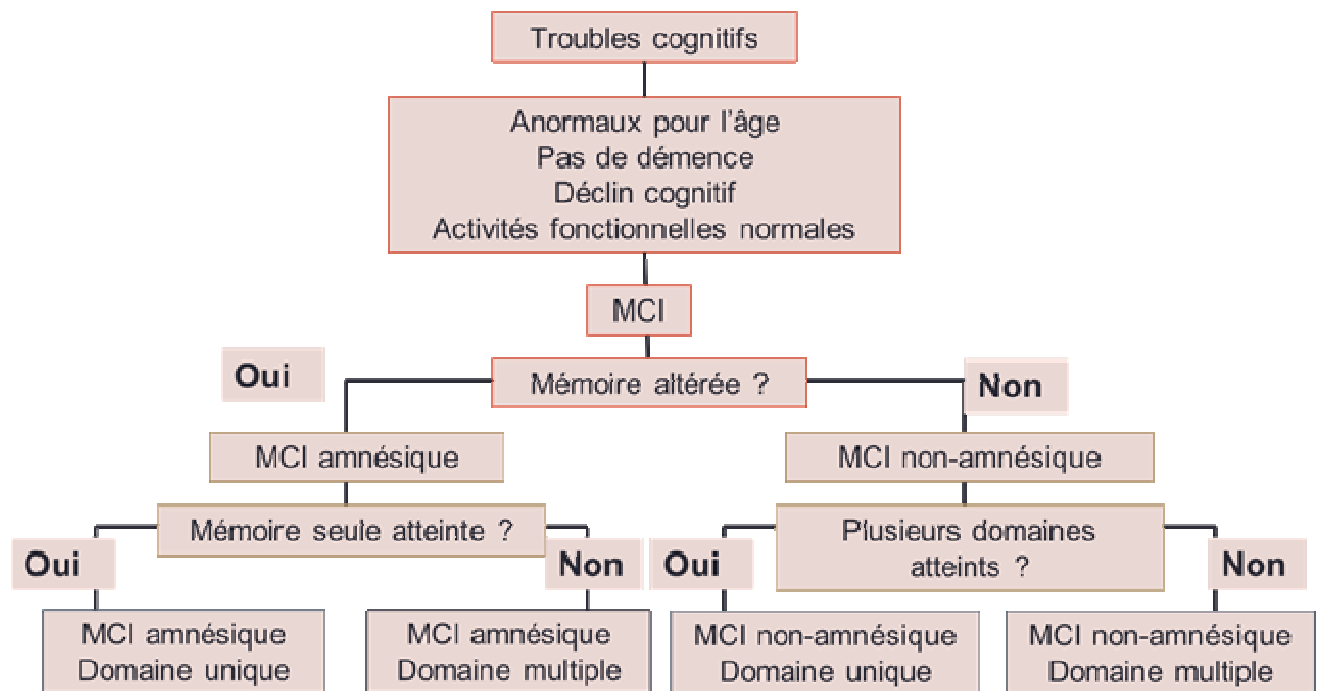
## 2- Classification

Le MCI peut être classé selon son étiologie. On distingue le MCI neurodégénératif, vasculaire, dépressif, traumatique ou lié à des comorbidités médicales.

En pratique, on définit deux grandes catégories de MCI selon le type de fonctions cognitives affectées: le MCI amnésique et le MCI non amnésique. Suivant qu'il est mnésique ou non le MCI peut être associé à une atteinte d'un ou plusieurs domaines cognitifs.

On aboutit donc à la catégorisation suivante:

- MCI amnésique domaine unique : atteinte isolée de la mémoire ;
- MCI amnésique domaines multiples : atteinte de la mémoire et au moins d'une autre fonction ;
- MCI non amnésique domaine unique : atteinte d'une seule fonction autre que la mémoire ;
- MCI non amnésique domaines multiples : déficits touchant plusieurs autres fonctions cognitives que la mémoire.



**Figure 1** Diagramme présentant les différents types de MCI (adapté de **Petersen, 2004**)

En générale, les MCI de type amnésique (domaine unique ou domaines multiples), évolueront vers une MA. Les types non amnésiques quant à eux évoluent souvent vers d'autres types de démences (démences à corps de Lewy, démence fronto-temporale ou vasculaire).

### 3- Diagnostic

Le diagnostic du MCI repose principalement sur une évaluation clinique. Ces critères se distinguent de ceux de la démence par l'absence obligatoire du déficit mnésique, par une durée minimale plus brève (au moins deux semaines), enfin par un retentissement plus faible des déficits cognitifs sur la vie socioprofessionnelle. Ce diagnostic tient compte des éléments suggérant un changement dans le fonctionnement cognitif par rapport à un état antérieur de la personne. Comme pour les démences, le diagnostic clinique fait intervenir des tests cognitifs qui permettent d'évaluer le degré et la nature du déficit cognitif.

En 2004, des critères cliniques permettant de diagnostiquer le MCI amnésique, considéré comme le stade prodromal de la MA, ont été proposés par Petersen (Petersen, 2004). Comme pour la MA, les avancées dans le domaine de la recherche ont permis de définir de nouveaux critères diagnostiques qui prennent en compte les biomarqueurs impliqués dans le processus de la détérioration cognitive associée au MCI (Albert et al., 2011).

**Tableau 4** Critères généraux du diagnostic du MCI (Petersen, 2004)

- Plainte mnésique confirmée par l'entourage ;
- Trouble de la mémoire objective (scores 1.5 écart-type de la moyenne) ;
- Fonctionnement cognitif général normal ;
- Aucun retentissement au quotidien ;
- Absence de critères de démence cognitive en dehors du domaine de la mémoire.

## **Chapitre II : Epidémiologie des démences**

Dans ce chapitre, nous aborderons les différents paramètres épidémiologiques (prévalence, incidence, mortalité et facteurs de risque) qui permettent de comprendre la distribution de cette pathologie au sein de la population. Nous ferons un résumé des données épidémiologiques sur les démences au niveau mondial puis de façon un peu plus détaillée, nous présenterons l'épidémiologie des démences en Afrique.

## **I- Au niveau mondial**

### **1- Prévalence**

La prévalence est un indicateur statique de morbidité. Elle se définit comme la proportion des cas d'une maladie observée à un instant donné dans une population. Dans le cas des pathologies chroniques, comme c'est le cas pour les démences, la prévalence est conditionnée par l'incidence de la pathologie et la durée de survie des patients présentant la maladie.

Au niveau mondial, il n'est pas toujours facile d'avoir une estimation globale de la prévalence des démences. En effet l'hétérogénéité dans les méthodologies (type de population, outils et critère diagnostiques) rend difficile la comparaison des données issues des différentes études. L'estimation de la prévalence globale est très souvent réalisée à partir de méta-analyses (Prince et al., 2013a). L'utilisation de la méta-analyse comme outil d'estimation d'une prévalence globale permet de réunir les résultats des différentes études pour une analyse groupée des données, augmentant le nombre de participants étudiés. La méta-analyse a l'avantage d'utiliser les données brutes, mais ne prend pas en compte les différences méthodologiques. Cependant grâce à l'utilisation d'une méta-régression, on arrive à mieux comprendre d'où peuvent venir les variations observées (facteurs temporels, méthodologiques, géographiques etc.). Cette démarche est beaucoup utilisée en médecine pour l'interprétation globale d'études cliniques parfois aux résultats contradictoires.

En 2009, une revue de la littérature portant sur toutes les études en population menées depuis 1980 avait permis d'estimer à 36 millions (Prince et al., 2009) le nombre d'individus atteints de démence. Cependant lors de ces travaux, de nombreuses études asiatiques pour la plupart publiées en chinois n'avaient pas pu être prises en compte.

En 2015, le rapport sur les démences publié par ADI (Alzheimer's Disease International) a rapporté une nouvelle estimation du nombre de personnes atteintes de démence dans le monde. A la différence des travaux menés en 2009, cette nouvelle étude a bénéficié de la collaboration des chercheurs chinois (Dr Yu-Tzu Wu et Dr Kit Yee Chan). Cette collaboration a permis d'inclure une grande partie des études chinoises n'ayant pu être exploitées en 2009 (Prince et al., 2015). Les résultats de cette méta-analyse montrent que 46,8 millions d'individus seraient atteints d'une démence dans le monde dont plus de la moitié (58%) résiderait dans les pays à faible et moyen revenu. L'Asie est de loin le continent le plus touché avec 22,9 millions de déments, suivi par l'Amérique qui compte 9,4 millions. Les chiffres les plus faibles sont actuellement enregistrés en Afrique avec 4 millions de sujets atteints (Prince et al., 2015). Ces nouvelles estimations sont 12 à 13% plus élevées que celles prévus en 2009 (Prince et al., 2009) ; avec des prévalences estimées plus importantes en Asie de l'Est et en Afrique.



## 2- Incidence

L'incidence est un indicateur dynamique de morbidité. Elle reflète la fréquence d'apparition d'une maladie et est déterminée par le nombre de nouveaux cas malades apparus pendant une période donnée au sein d'une population.

Contrairement aux études de prévalence, les études d'incidence sont plus rares. Cela s'explique par les nombreuses exigences qu'impose la mise en place de ce genre d'étude. La mesure de l'incidence repose sur un suivi dans le temps d'une population (cohorte) sur laquelle on veut calculer cette incidence. Le suivi dans le temps implique une évaluation régulière, exigeant des moyens importants et donc un coût élevé. Compte tenu de son lourd « cahier des charges », ce type d'étude est très peu réalisé dans les pays à faible et moyen revenu.

Lors de la publication de son rapport sur les démences en 2012 (Dementia a public Health priority) (OMS, 2012), l'OMS avait estimé qu'il y'avait un nouveau cas de démence toutes les 4 secondes soit 7,7 millions de cas par an.

En 2015, les nouvelles estimations de ce chiffre publiées par ADI montrent que la fréquence d'apparition des cas de démence serait d'un cas toutes les 3,2 secondes soient 9,9 millions de cas par an (Prince et al., 2015). La distribution mondiale des nouveaux cas de démence est de 4,9 millions (49% du nombre total) en Asie, 2,5 millions (25%) en Europe, 1,7 millions (18%) en Amérique, et 0,8 million (8%) en Afrique. En comparaison aux estimations faites en 2012, ces valeurs représentent une proportion plus élevée du nombre de nouveaux cas en Asie, en Amérique, et en Afrique.

L'incidence globale standardisée sur la structure d'âge de la population européenne a été estimée à 17,30 pour 1000 personnes-années (PA). Ce rapport montre une augmentation de l'incidence avec l'âge doublant tous les 6,3 ans (Prince et al., 2015).

Au niveau européen, le réseau des différents pays (Danemark, France, Pays-Bas et Royaume-Uni) travaillant sur la démence (EURODEM) a permis d'estimer l'incidence de la démence en Europe (Launer et al., 1999). Le taux d'incidence de la démence était estimé à 18,4 pour 1 000 personnes-années (PA) et celui de la MA à 12,3 pour 1 000 PA. L'incidence augmentait avec l'âge passant de 2,5 (IC<sub>95%</sub> : 1,6-4,1) pour 1 000 PA à 65 ans et 85,6 (IC<sub>95%</sub> : 70,4-104,0) pour 1 000 PA à 90 ans et plus. L'augmentation était du même ordre pour la MA passant de 1,2 (0,6-2,4) pour 1 000 PA à 65 ans et 63,5 (49,7-81,0) pour 1 000 PA à 90 ans et plus.

Dans les pays à faible et moyen revenu, les travaux menés par le 10/66 Dementia Research Group ont permis d'estimer l'incidence de la démence grâce à un suivi de 3 -5 ans des sujets âgés de 65 ans et plus dans six pays: Cuba, République Dominicaine, Venezuela, Pérou, Mexique et Chine (Prince et al.,

2012). L'incidence standardisée sur la structure d'âge de la population EURODEM (Launer et al., 1999), variait de 20 à 30 nouveaux cas pour 1 000 PA selon les sites. Les taux d'incidence étaient plus élevés chez les femmes et augmentaient exponentiellement avec l'âge dans chacun des sites (Prince et al., 2012).

### **3- Facteurs de risque**

Les troubles cognitifs comme la plupart des pathologies chroniques sont le résultat de la combinaison de plusieurs facteurs et non pas le reflet d'une « maladie spécifique » avec une étiologie et une pathogénie unique (van der Flier et Scheltens, 2005). Ces facteurs agissent différemment selon les individus et il semblerait que l'accumulation de ces facteurs tout au long de la vie favoriserait le développement du syndrome démentiel (Qiu et al., 2010b ; White, 2010).

Les différentes études des démences mettent en évidence de nombreux facteurs de risque (Prince, 2014). L'âge est reconnu comme le facteur de risque principal des démences (Gao et al., 1998 ; Jorm et Jolley, 1998). D'autres facteurs tels que le sexe féminin, les facteurs génétiques, le niveau d'éducation et les pathologies cardiovasculaires ont également été identifiés. Contrairement aux facteurs comme l'âge, le sexe et la génétique, les facteurs cardiovasculaires, certains comportements à risque (tabagisme et alcoolisme) ou encore le niveau d'éducation présentent l'avantage d'être modifiables (Barnes et Yaffe, 2011). Leur prise en charge est d'une importance capitale dans les politiques de lutte contre les démences (Prince et al., 2014).

#### **3.1- Age**

L'âge est le principal facteur de risque connu et avéré des démences et MA (Gao et al., 1998). La prévalence de la démence doublerait tous les cinq ans à partir de l'âge de 65 ans (Jorm et Jolley, 1998 ; Lobo et al., 2000).

#### **3.2- Sexe**

Plusieurs études ont montré une augmentation de l'incidence et la prévalence des démences ou de la MA avec le sexe féminin (Andersen et al., 1999 ; Hebert et al., 2001 ; Guerchet et al., 2010 ; Rocca et al., 2014). Toutefois, certaines études indiquent soit une absence de différence, soit une différence variable selon les classes d'âge (Mielke et al., 2014). Une étude récente a montré qu'il n'y avait pas de différence liée au sexe dans le risque de survenue de la démence ou de la MA quand l'observation débutait à partir de 45 ans (Chêne et al., 2014).

Le biais de sélection lié à la survie plus importante des femmes par rapport aux hommes ainsi que les effets de certains facteurs biologiques entre autres hormonaux sont souvent évoqués pour expliquer cette différence. Les hormones féminines (œstrogène, progestérone) auraient un rôle particulier dans l'apparition des démences. Vina et al. montrent que la prévalence de la MA est plus importante chez

des femmes post-ménopausées que chez les hommes à âge égal (Viña et Lloret, 2010). Les œstrogènes auraient des effets neuro-protecteur (Brann et al., 2007), neuro-régénératif et anti-oxydatif (Li et al., 2014) ou encore anti-inflammatoire (Murphy et al., 2010) sur le tissu cérébral. La diminution du taux d'œstrogène à partir de la ménopause entraînerait des modifications physiologiques qui augmenteraient la susceptibilité à la démence. Ces modifications font intervenir des régions cérébrales impliquées dans la cognition comme l'hippocampe. Le cerveau féminin à l'âge adulte serait donc plus exposé aux troubles cognitifs du fait des modifications de l'environnement hormonal intracérébral.

### **3.3- Facteurs génétiques**

Comme dans beaucoup de pathologies, la part des démences attribuable à la génétique est non négligeable. Le risque de survenue d'une démence liée aux facteurs génétiques est de plus de 50% (Gatz et al., 2006). Le principal facteur génétique incriminé dans les démences et MA est le gène de l'ApoE situé sur le chromosome 19 dont la présence augmenterait le risque de la MA (Saunders et al., 1993 ; Liu et al., 2013). L'ApoE est le principal transporteur du cholestérol dans le cerveau impliqué dans la maintenance et la réparation neuronale. Dans les conditions normales, l'ApoE se fixe sur le peptide A $\beta$  et joue un rôle dans sa clairance (Bagyinszky et al., 2014). L'allèle de l'ApoE présente 3 isoformes différents : ApoE  $\epsilon$ 2, ApoE  $\epsilon$ 3 et ApoE  $\epsilon$ 4, définissant 6 phénotypes : ApoE  $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 2, ApoE  $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 3, ApoE  $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 4, ApoE  $\epsilon$ 3 $\epsilon$ 3, ApoE  $\epsilon$ 3 $\epsilon$ 4 et ApoE  $\epsilon$ 4 $\epsilon$ 4. La forme homozygote de l'allèle  $\epsilon$ 4 augmenterait la susceptibilité à la démence notamment la MA.

Ces dernières années les recherches dans le domaine génétique ont permis d'identifier d'autres gènes qui seraient impliqués dans l'évolution des démences. Ces travaux ont notamment conduit à l'identification de 11 nouveaux loci impliqués dans la MA (Lambert et al., 2013). Une autre étude récemment publiée, a permis de mettre en évidence l'implication de la SORL1 (protéine impliquée dans le transport du peptide A $\beta$  précurseur de l'ApoE) dans la MA (Nicolas et al., 2015).

### **3.4- Education**

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une fréquence plus grande des démences et spécialement de la MA chez des personnes ayant un faible niveau d'éducation (Letenneur et al., 1999 ; Karp et al., 2004 ; Caamaño-Isorna et al., 2006). Chez les sujets les plus éduqués, le rôle protecteur de l'éducation sur le risque de démence serait lié à la capacité plus importante à compenser la charge pathologique. A l'inverse, un faible niveau d'éducation augmenterait le risque de démence à cause d'une vulnérabilité accrue aux lésions neuronales. Cependant, certaines études ne soulignent pas cette association (Cobb et al., 1995). Différentes notions peuvent expliquer cette relation. On peut parler d'un biais méthodologique, dans la mesure où les sujets ayant un niveau d'instruction élevé ont généralement plus de facilités à réussir les tests neuropsychologiques utilisés pour le dépistage et le diagnostic des démences. Une autre hypothèse serait qu'un niveau d'instruction élevé contribuerait à

augmenter les réserves neuronales et favoriserait la multiplication des connexions synaptiques (Katzman, 1993 ; Stern, 2009). Cela aurait pour effet de retarder la mise en place du processus démentiel, en facilitant l'effet d'adaptation du cerveau au processus du vieillissement. Ce mécanisme se ferait par la mobilisation des ressources cognitives préexistantes (réserve cognitive) ou des approches compensatoires; on parle de « plasticité cérébrale » (Stern, 2009).

### **3.5- Facteurs cardiovasculaires**

Les maladies vasculaires et les démences sont des affections touchant particulièrement les sujets âgés. Les liens entre les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, hypercholestérolémie etc. ...), les démences et la MA ont été beaucoup étudiés (Barnes et Yaffe, 2011 ; Mielke et al., 2007 ; Hanon, 2014). L'étude canadienne sur la santé et le vieillissement a montré une augmentation variable du risque de démence pouvant atteindre un facteur 3 à 5 chez les patients qui ont souffert d'événements cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde etc...) et de 2 à 3 dans le cas de l'hypertension, du diabète ou de l'hyperlipidémie (Kloppenborg et al., 2008 ; Barnes et Yaffe, 2011).

#### **3.5.1- Hypertension Artérielle (HTA)**

L'HTA est l'une des pathologies cardiovasculaires la plus fréquente chez le sujet âgé. Sa fréquence serait d'environ 60 à 70% chez les plus de 60 ans (Lloyd-Jones et al., 2005). D'une manière générale, les résultats issus des études épidémiologiques longitudinales ont montré une association entre une élévation de la pression artérielle (pression systolique >140 mmHg et pression diastolique > 90 mmHg) et une altération des fonctions cognitives (Kennelly et al., 2009 ; Ogunniyi et al., 2011a ; Böhm et al., 2015).

L'HTA à l'âge moyen ou «*mid-life*» (40-50 ans) est fortement prédictif d'une détérioration cognitive ultérieure (Qiu et al., 2005 ; Kennelly et al., 2009). Selon les périodes de la vie considérées, l'effet de l'HTA sur l'apparition de démences n'est pas le même. La plupart des études avec une mesure de l'HTA réalisée 20 à 30 ans avant l'évaluation cognitive, montrent un risque plus important de survenue de démences. Ce risque est d'autant plus important chez les individus non traités (Duron et Hanon, 2008).

Les études observationnelles recherchant le bénéfice éventuel des traitements antihypertenseurs sur le déclin cognitif et les démences ont donné des résultats assez prometteurs. Les essais randomisés contre placebo restent peu nombreux mais certains d'entre eux mettent en évidence des résultats positifs (Hanon, 2014). Les résultats de ces travaux, montrent une réduction du risque de survenue de démence de 50% dans le groupe des individus sous traitement. Bien qu'une diminution du risque de démence ait été soulignée dans le groupe traité, cette différence n'était toujours pas significative par rapport au groupe placebo. D'autres travaux montrent qu'une baisse de la pression artérielle au moyen

d'antihypertenseurs permet de réduire le risque de survenue de la MA de 24% voire de 38% (Richards et al., 2000 ). Cette action des antihypertenseurs s'explique par le fait qu'ils permettent d'une part d'éviter le développement des maladies cardiovasculaires et des AVC, et d'autre part d'agir sur les interactions moléculaires et physiopathologiques entre le dysfonctionnement neuronal et l'hypoxie cérébrale, les lésions ischémiques, et l'accumulation anormale de l'A $\beta$  (Valenzuela et al., 2012).

**Tableau 5 :** Les études illustrant le lien entre HTA et démences (Hanon, 2014)

| Auteurs années   | Participants |                   | Durée du suivi<br>(ans) | Association        |                     |
|------------------|--------------|-------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
|                  | Nombre       | Age à l'inclusion |                         | HR (IC 95%)        | Types de<br>démence |
| Yoshikate 1995   | 828          | 74                | 7                       | 1,6 (1,2 - 2,2)    | DV                  |
| Laurner 2000     | 3703         | 50                | 25                      | 3,6 (1,4 - 9,6)    | MA                  |
| Kivipelto 2001   | 1449         | 53                | 21                      | 2,8 (1,1 - 7,2)    | MA                  |
| Qiu 2003         | 1270         | 81                | 5                       | 1,4 (1,0 - 2,0)    | MA                  |
| Yamada 2003      | 1774         | ≥ 65              | 25                      | 1,33 (1,14 - 1,56) | DV                  |
| Wu 2003          | 602          | > 65              | 15                      | 2,0 (1,1 - 3,5)    | MA                  |
| Luschingier 2005 | 1138         | 76                | 6                       | 1,6 (1,0 - 2,6)    | MA                  |
| Freitagi 2006    | 2505         | 57                | 5                       | 2,29 (1,23 - 1,45) | MA                  |

### 3.5.2- Diabète

Le diabète est une pathologie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. En 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9% chez les adultes âgés de 18 ans et plus (Organisation Mondiale de la Santé, 2015). Plusieurs études en population ont établi un lien entre le diabète de type II et une augmentation du risque de développer une démence, tant la MA que la DV (Ninomiya, 2014). Le diabète de type II serait associé à des déclin cognitifs (Mielke et al., 2007 ; Musicco et al., 2009 ; Profenno et al., 2010 ; Domínguez et al., 2012). Dans le cas de la MA, cette association est plus forte chez les porteurs de l'ApoE  $\epsilon$ 4 (Xu et al., 2004). La relation diabète-troubles cognitifs bien que complexe, peut

s'expliquer par les conséquences cardiovasculaires (AVC) ou par la glycosylation liée à la dérégulation du métabolisme du glucose (Luchsinger et al., 2007).

### **3.5.3- Indice de Masse Corporelle (IMC)**

Défini par le rapport poids (en kilogramme) sur la taille (en mètre) au carré, l'IMC est un indicateur international qui permet de rendre compte de l'état nutritionnel des individus et donc de leur santé. Des valeurs faibles d'IMC ( $IMC < 18,5$ ) indiquent une dénutrition ou déficit pondéral et à l'opposé, des valeurs trop élevées ( $IMC > 30$ ) traduisent une obésité (WHO, 2010).

Les personnes en surpoids ou obèses seraient à risque de troubles cognitifs mais aussi de MA (Fitzpatrick et al., 2005 ; Whitmer et al., 2005 ; Kivipelto et al., 2006 ; Xu et al., 2011), mais dans deux études après ajustement sur les facteurs de risque vasculaire, cette relation n'avait pas pu être mise en évidence (Fitzpatrick et al., 2005 ; Kivipelto et al., 2006). Whitmer et al. montrent que le surpoids mesuré entre 40-45 ans augmenterait de 35% le risque de développer une démence en fin de vie et de 74% s'il s'agit d'une obésité mesurée entre 50-55 ans (Whitmer et al., 2005). Une perte de poids et un  $IMC < 18,5$  seraient aussi associés à une augmentation du risque de démence et de MA (Anstey et al., 2011).

### **3.5.4-Hypercholestérolémie**

Le cholestérol est un constituant essentiel du cerveau. Il serait également impliqué dans le processus de formation des plaques amyloïdes à l'origine de la MA. Les données de la littérature montrent que l'hypercholestérolémie, de même qu'une augmentation du taux de cholestérol total, seraient corrélées de façon positive à des déclin cognitifs (Li et al., 2008 ; Musicco et al., 2009 ; Sakurai et al., 2011). Seule l'augmentation du taux de *Low Density Cholestérol* (LDL) serait indépendamment associée à un risque de déclin cognitif (Helzener et al., 2011; Li et al., 2008).

### **3.5.5- Artériopathie Oblitérante des Membres inférieurs (AOMI)**

L'AOMI est due à une altération des parois artérielles par des lésions d'athérosclérose. Elle est l'expression locale d'une maladie générale, l'athérosclérose et augmente la fréquence de survenue de certains événements cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde) au fur et à mesure de son évolution (Pasternak et al., 2004). La prévalence de l'AOMI augmente après 60 ans (Criqui et al. 2015). Des études sur des sujets hospitalisés ont montré que les personnes souffrant d'une AOMI auraient tendance à avoir de faibles performances aux tests cognitifs par rapport à des individus sains (Phillips et al., 1993; Rao et al., 1999). Dans les études de population, l'AOMI est associée à une augmentation du déclin cognitif indépendamment de la maladie vasculaire cérébrale et des facteurs de risque cardiovasculaire (Price et al., 2006).

La mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS) est utilisée comme moyen diagnostique et d'évaluation du retentissement hémodynamique de l'AOMI. L'IPS est le rapport de la pression systolique de cheville sur celle du bras, c'est une mesure simple qui est reconnue comme un marqueur d'événement cardiovasculaire (Aboyans et al., 2004). Les valeurs normales sont de l'ordre de 1,1. Une valeur  $\leq 0,90$  témoigne de la présence de lésions endoluminales artérielles. Les études en population ont mis en évidence une relation entre la présence d'un IPS pathologique et la prévalence de troubles cognitifs (Rafnsson et al., 2009; Guerchet et al., 2011). Dans certaines études longitudinales, un IPS pathologique a été associé à une augmentation du risque de développer une démence (Breteler et al., 1994; Haan et al., 1999; Price et al., 2006).

### **3.5.6- Tabagisme**

Le tabac contient de nombreuses substances toxiques, comme la nicotine, qui favorisent le stress oxydatif et provoquent également des cascades inflammatoires (Sonnen et al., 2009). Chez les modèles murins, il a été démontré que la consommation de tabac accélérerait l'amyloïdogenèse, la neuro-inflammation et la phosphorylation de la protéine Tau (Moreno-Gonzalez et al., 2013). Ces différents processus peuvent conduire à l'installation d'une neurodégénérescence donc potentiellement à une démence ou une MA (Ho et al., 2012).

Les premières études sur la relation entre consommation de tabac et risque de démence ou MA, suggéraient un effet protecteur de la consommation de tabac sur la survenue d'une MA (OR= 1,53 ; IC<sub>95%</sub> : 0,74 – 3,17) (Shalat et al., 1987) (OR= 2,15 ; IC<sub>95%</sub> : 0,66 – 7,17) (Prince et al., 1994). Tous ces résultats ont été obtenus à partir d'études cas-témoins, sujettes à de nombreux biais dans l'analyse des facteurs de risque de démence. En 2002, une méta-analyse (Almeida et al., 2002) sur le lien tabagisme et démence a montré des résultats contradictoires selon la nature des études considérée (études cas témoins ou études longitudinales). Dans une communauté biraciale de Chicago, au terme d'une moyenne de 4 années de suivi, le tabagisme actuel était associé à un risque élevé de MA (OR= 3,4 ; IC<sub>95%</sub> : 1,4-8,0) par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (Aggarwal et al., 2006). D'autres études longitudinales, ont également confirmé ce lien (Juan et al., 2004 ; Reitz et al., 2007 ; Rusanen et al., 2011). Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer ce lien sont encore très peu connus, mais la coexistence de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires fréquemment observées chez les fumeurs pourrait favoriser l'installation de démences ou MA.

### **3.6- Facteurs de risque liés au mode de vie**

Tout comme les facteurs de risque cardiovasculaire, des habitudes liées au mode de vie comme l'alcoolisme et certaines habitudes alimentaires ont été identifiées comme des facteurs à risque de démence (Prince et al., 2014).

#### **3.6.1- Consommation d'alcool**

De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées au lien entre la consommation d'alcool et les troubles cognitifs (Anstey et al., 2009). Ces travaux ont été orientés par les effets neurotoxiques de l'alcool : diminution du volume cérébral particulièrement au niveau de la substance blanche associée au processus de la mémoire et des fonctions visio-spatiales (Brust, 2010 ; Monnig et al., 2013). Le tableau clinique d'une DA (Démence Alcoolique) est celui d'une démence frontale ou sous-corticale. Le terme DA est utilisé avec deux acceptions différentes. Il définit une démence spécifique liée à la neurotoxicité de l'alcool ou à une intoxication alcoolique chronique tout particulièrement chez les sujets âgés (Pierucci-Lagha et Derouesné, 2003).

Bien qu'une consommation importante d'alcool soit un facteur de risque de démence, MA ou troubles cognitifs (Dufouil et al., 2000; Neafsey et Collins, 2011; Panza et al., 2012), les données sont souvent de nature contradictoires. Certaines études ne montrent aucun effet de l'alcool sur le risque de survenue d'un déclin cognitif (Elwood et al., 1999; Lobo et al., 2010), d'une démence (Peters et al., 2008) ou d'une MA (Broe et al., 1998). D'autres au contraire suggèrent un effet protecteur de l'alcool sur la survenue d'un déclin cognitif (Ganguli et al., 2005) ou d'une démence dans le cas d'une consommation faible ou modérée (Ruitenberg et al., 2002 ; Deng et al., 2006).

Une méta-analyse (Neafsey et Collins, 2011) sur la comparaison du risque de développer un trouble cognitif (démence ou déclin cognitif) entre consommateurs modérés et non-buveurs a montré que les sujets ayant une consommation modérée avaient une diminution de risque de 20 à 25%. Cependant, la méthodologie de cette étude présentait une limite fondamentale puisqu'aucun critère d'inclusion des différentes études n'avait été défini.

Une autre méta-analyse, publiée en 2012 (Panza et al., 2012) a également montré une diminution du risque de démence avec une consommation modérée d'alcool. Dans cette étude, une consommation faible ou modérée était associée à une réduction de 38% du risque de démence et de 32% pour la MA. Aucune association significative n'a été retrouvée avec le risque de démence vasculaire. Cette relation serait influencée par le sexe : les femmes ayant un risque plus important de développer des problèmes cognitifs avec la consommation d'alcool par rapport aux hommes (Edelstein et al., 1998; Elias et al., 1999). Une consommation modérée ou faible aurait des effets bénéfiques plus importants chez les hommes (Arntzen et al., 2010). La consommation de vin ou de bière entraînerait le même risque de développer une démence ou une MA (Mehlig et al., 2008 ; Weyerer et al., 2011).



Au niveau génétique, l'effet protecteur de l'alcool sur la survenue du déclin cognitif n'a été retrouvé que chez les individus qui ne possèdent pas l'allèle  $\epsilon 4$  de l'ApoE (Dufouil et al., 2000 ; Anttila et al., 2004).

Les effets neuroprotecteurs liés à une consommation modérée d'alcool peuvent être associés à différents mécanismes : l'augmentation des transporteurs de l'insuline sensible au glucose, une réduction significative de la viscosité du plasma, la réduction de la concentration en fibrinogène, des flavonoïdes et le resvératrol qui ont des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, la stimulation de l'acétylcholine dans l'hippocampe (Watson et Craft, 2003 ; Brust, 2010).

### **3.6.2- Les habitudes alimentaires**

Depuis quelques années, de nombreux travaux sur la recherche des facteurs de risque associés aux troubles de la cognition se sont intéressés à la nutrition (Prince et al., 2014). Ces travaux portent à la fois sur l'analyse des effets de différents éléments nutritionnels (acides gras et vitamines) et le type d'aliments consommés.

Les données de la littérature montrent que la consommation d'aliments riches en acides gras mono ou poly-insaturés (huile d'olive, poisson, huile de colza et de noix) protégerait des troubles cognitifs. A l'opposé, la consommation d'aliments riches en acides gras saturés (viandes, produits laitiers, produits industriels transformés) majorerait le risque de troubles cognitifs (Prince et al., 2014).

Les études transversales ont montré que par rapport aux sujets sains, les personnes atteintes de démence consommaient significativement moins de poissons (Albanese et al., 2009). Les sujets qui consommaient plus de poissons au cours de leur vie avaient de meilleures performances cognitives pendant la vie adulte (Kalmijn et al., 2004). Les résultats issus des études longitudinales sont assez contradictoires (Morris et al., 2005; Barberger-Gateau et al., 2007; Devore et al., 2009).

Les acides gras interviennent dans la composition et le fonctionnement des membranes cellulaires. Plus de 22% du cortex cérébral et de la substance blanche sont composés de phospholipides dont la composition en acides gras est fortement influencée par l'alimentation.

A l'instar des acides gras, d'autres nutriments impliqués dans le métabolisme comme les vitamines et les anti-oxydants ont également été étudiés. Principalement retrouvés dans les fruits et les légumes, les vitamines et anti-oxydants pourraient jouer un rôle dans le ralentissement de la progression de la MA en luttant contre les dérivés réactifs de l'oxygène. Les antioxydants empêchent la dégradation des graisses retardant ainsi le vieillissement des cellules, donc la neurodégénérescence à l'origine de la démence. Plusieurs études ont analysé le lien entre trouble cognitif et vitamine D (Vogel et al., 2009; O'Leary et al., 2012 ; Anastasiou et al., 2014) sans résultat concluant. Pour la vitamine B, les

déficiences en vitamines B9 et B12 sont associées à de faibles capacités cognitives (Ford et Almeida, 2012). Les déficiences en vitamines B9 et B12, entraînent une augmentation de l'homocystéine (protéine impliquée dans la mort cellulaire et la neurotoxicité).

L'influence d'un régime de type méditerranéen a été évaluée. Ce régime est basé sur une consommation importante de fruits, de légumes, de céréales, d'huile d'olives et de graines et sur une consommation faible ou modérée de volailles, de produits laitiers, de poissons, d'œufs, de viande rouge et de vin (Willett et al., 1995). La plupart des études ont souligné une association entre le régime méditerranéen et les troubles de la cognition (deKoning et Anand; 2004; Féart et al., 2010; Féart et al., 2013). La revue la plus récente (Féart et al., 2013) a identifié huit études longitudinales issues de l'analyse de sept cohortes. Les résultats de ces études convergent vers un effet bénéfique de ce régime. Trois principaux mécanismes biologiques ont été proposés: a) le régime méditerranéen pourrait réduire le risque de démence en diminuant le risque des maladies vasculaires; b) il favoriserait la diminution de la concentration en polynucléaires neutrophiles contenus dans le plasma qui habituellement majorent le stress oxydatif (Sánchez-Villegas et al., 2011); c) Il contribuerait à réduire la cascade pro-inflammatoire induite par les processus cardiovasculaires ou dégénératifs (Stampfer, 2006; Aras et al., 2013).

Ces données illustrent le caractère multifactoriel et variable de l'étiologie des démences. En dehors de ces grands groupes de facteurs cités, d'autres facteurs comme le statut marital (Helmer, 2009 ; Fan et al., 2015), les facteurs psychosociaux tels que certains événements de vie stressant (perte d'un parent, perte d'un enfant ou encore d'un conjoint) à certaines périodes spécifiques (Person et Skoog, 1996 ; Pilleron et al., 2015), l'activité physique (Kramer et Erickson, 2007 ; Scarmeas et al., 2011), la dépression ou encore l'anxiété (Tsuno et Homma, 2009 ; Panza et al., 2010), sont également incriminés dans le développement du syndrome démentiel.

#### **4- Mortalité**

Tout comme l'incidence, la mortalité est un indicateur épidémiologique dynamique. Elle se définit par la proportion de décès observé au sein d'une population donnée à un moment donné.

Selon les données OMS, les troubles mentaux et neurologiques sont responsables d'environ 1% des décès, et représenteraient près de 11% de la charge de morbidité dans le monde entier.

Les troubles neurologiques et des maladies cérébro-vasculaires combinés représentent 7,1% de la charge totale de morbidité mesurée en DALY (Disability-Adjusted Life-Years ) pour toutes les causes et tous les âges confondus. La contribution globale de la MA et autres types de démence serait de 0,46% (Chin et Vora, 2014). Récemment la publication des données sur la charge globale des maladies mentales, a montré que les pathologies mentales (épilepsie, démence, troubles de la personnalité)

contribueraient pour 32,4% des années de vie vécues avec un handicap (Years lived with disability :YLDs) et 13 % des années de vie ajustées sur l'incapacité ( DALY) (Vigo et al., 2016). Ce rapport indique également que les personnes atteintes de troubles mentaux auraient 60% plus de risque de décéder prématurément (WHO, 2013) . Ces décès surviendraient 10 à 20 ans plutôt pour les personnes issues des pays à hauts revenus et 30 ans plutôt pour celles des pays à faible et moyen revenu (Fedaku et al., 2015; Walker et al., 2015) . Charlson et al. estiment que jusqu'à 8% des années de vie perdues à l'échelle mondiale seraient liées à la surmortalité due à des troubles mentaux comme la démence, l'épilepsie et la migraine (Charlson et al., 2015). Toutesfois, ces estimations présentent des limites en raison de l'absence de données épidémiologiques précises, en particulier dans les pays à faible et moyen revenu.

Dans son rapport sur la démence publié en 2012, l'OMS classait la MA comme cinquième cause de mortalité chez les personnes âgées (OMS, 2012). La part de morbi-mortalité du grand âge imputable aux démences est non négligeable. Après 10 ans d'évolution, 80% des sujets déments < 65 ans décèdent contre 10% en population générale (Kay et al., 2000). Le centre national des statistiques pour la santé des Etats Unis, dans une enquête nationale sur la mortalité, a montré que la MA faisait partie des dix premières causes de mortalité du sujet âgé aux Etats-Unis (Foley et al., 2003). A des stades avancés, la mortalité des patients souffrant de la MA ou de démence était similaire à celle observée chez des personnes au dernier stade d'un cancer du sein ou d'une maladie cardiovasculaire (Mitchell et al., 2009) ; un patient sur quatre décédait dans les 6 mois ayant suivi le recrutement, et plus de la moitié au cours des 18 premiers mois. Dans la cohorte EURODEM, les déments présentaient un risque de décès deux fois plus important que les sujets non déments et leur durée de survie était toujours plus faible quel que soit l'âge considéré (Jagger et al., 2000). Wilson et al., dans une étude ayant suivi 634 sujets pendant 10 ans, montrent que 37% de la cohorte étaient décédés dont 59,1% de ceux présentant une MA. Comparativement aux personnes saines, celles présentant une démence légère avaient un risque de décès de 50% et ce risque était encore plus important pour les déments de type MA (Wilson et al., 2009).

De nombreuses études se sont intéressées à la durée d'évolution d'une démence, durée qui correspond au temps de survie des personnes atteintes de cette pathologie. Ces travaux dans leur ensemble montrent que les taux de survie des personnes démentes sont plus faibles que ceux des personnes non démentes (Guehne et al., 2005 ; Brodaty et al., 2012). D'après la revue de la littérature de Brodaty et al., la survie après un diagnostic de démence est comprise entre 1,8 et 7,2 ans (Brodaty et al., 2012). A âge égal, le risque de décéder serait plus important chez les individus déments par rapport aux non déments (Perkins et al., 2002 ; Brodaty et al., 2012 ; Todd et al., 2013 ; Désesquelles et al., 2014 ; Paddick et al., 2015). La durée médiane de survie serait comprise entre 3,3 et 11,7 ans lorsque la maladie débute entre 53 et 65 ans; et entre 3,3 et 6,6 ans pour un âge au diagnostic entre 65 et 75 ans, et encore plus faible au fur et à mesure que la maladie évolue. Les principaux facteurs de mortalité

sont l'âge et le sexe masculin. La sévérité de la maladie, le niveau d'éducation, l'ethnicité et les comorbidités notamment liées aux facteurs de risque vasculaire (Brodaty et al., 2012 ; Todd et al., 2013) ont été aussi identifiés. L'âge est retrouvé comme facteur pronostique de survie : quand l'âge des sujets augmente, le risque de décès est plus important (Zhou et al., 2010 ; Russ et al., 2012). Cette association est aussi retrouvée chez les sujets non déments. Toutefois, il existe une surmortalité des sujets déments. Dans la plupart des études, le sexe masculin est retrouvé comme facteur de mauvais pronostic (Rocca et al., 2014a). L'évolution de la maladie en termes d'incapacité fonctionnelle est plus rapide chez les femmes (Gambasi et al., 1999 ; Sinforiani et al., 2010).

Concernant les pays à faible et moyen revenu, très peu d'études sur la mortalité associée aux démences ont été menées. Une étude longitudinale conduite par le 10/66 Dementia Research Group a permis de documenter le lien démence et mortalité dans six pays: Cuba, République Dominicaine, Venezuela, Pérou, Mexique et Chine (Prince et al., 2012). Après 3 à 5 ans, les taux de mortalité observés allaient de 59,5 à 216,1 pour 1 000 PA et le Hazard Ratio (HR) était de 2,8 (IC<sub>95%</sub> : 2,5-3,1). Comparés aux sujets sains, les déments avaient un risque de décès de 1,5 à 5,6 fois plus important. Le niveau d'éducation et le sexe féminin étaient les principaux facteurs associés à la mortalité.

En Corée du sud, 1035 personnes âgées ont été suivies sur 8 ans. Les auteurs ont décrit un risque de décès plus important chez les personnes atteintes de troubles cognitifs (MCI ou démence). Le taux de mortalité globale était de 37,9%. Par rapport aux personnes sans troubles cognitifs, le risque de mortalité était presque deux fois plus important chez les MCI (HR=1,92 , IC<sub>95%</sub> :1,46-2,54), et trois fois plus chez les personnes atteintes d'une démence (HR=3,20 , IC<sub>95%</sub>: 2,30 -4,44) (Park et al., 2014).

## **II- Au niveau du continent africain**

Depuis quelques années, on assiste à un intérêt grandissant des travaux de recherche sur les démences chez le sujet africain (Olayinka et Mbuyi, 2014). Si avant les années 2000, les premières études sur les démences utilisaient des outils non standardisés, avec des populations de très petite taille et souvent non représentatives de la population générale (Ineichen, 2000), aujourd'hui les choses semblent s'améliorer. Bien que les études en population soient encore peu nombreuses, elles utilisent des méthodologies plus rigoureuses (Olayinka et Mbuyi, 2014). Malgré tout, l'épidémiologie de la démence en Afrique est encore peu documentée et la quasi-totalité des études existantes fournissent des données de prévalence (Olayinka et Mbuyi, 2014 ; Prince et al, 2015).

### **1- Prévalence**

En 2013, ADI estimait à 2,78 millions le nombre d'individus atteints de démence en Afrique (Prince et al., 2013b). Les dernières estimations issues du World Alzheimer's Report indiquent que 4 millions d'individus, environ 10% du nombre total d'individus atteints de démence dans le monde, vivraient sur le continent africain (Prince et al, 2015).

#### **1.1 - L'Afrique du nord**

L'Egypte est l'un des premiers pays africains à avoir estimé la prévalence de la démence en population générale (Farrag et al., 1998). Cette étude transversale menée en 1998, a permis d'estimer la prévalence des démences chez des sujets âgés de 60 ans et plus. Elle a inclus 2000 sujets habitant les zones rurales et urbaines de la province d'Assiout. Le diagnostic des démences était réalisé en deux phases : dépistage (MMSE modifié) et diagnostic clinique (critères du DSM-III-R). La prévalence brute des démences tous types confondus était de 6,0% (IC<sub>95%</sub> : 4,8- 7,4) ; celle de la MA de 2,2%, 0,5% pour les DV et 0,6% pour les démences mixtes. Une autre étude également transversale, menée dans le district d'Al-Kargha en 2009, a inclus 8173 personnes âgées de 50 ans et plus. L'évaluation cognitive avait été réalisée en deux phases : dépistage (MMSE modifié), et diagnostic clinique (critères du DSM-IV-TR) (El Tallawy et al., 2012). La prévalence des démences était de 2,3%. Chez les individus âgés de 60 ans et plus, cette prévalence était de 4,5%. La prévalence de la MA était quant à elle de 1,0%, celle de DV de 0,6% et 0,2% pour les démences mixtes.

#### **1.2 - L'Afrique de l'ouest**

L'Afrique de l'Ouest est la région Africaine où de nombreuses études sur les démences ont été menées, mais peu concernent la population générale.

Au Mali, en 2002 Traore et al., estimaient à 1,2% la prévalence de la démence et 1,8% celle de la MA possible chez des sujets âgés de 65 ans et plus habitant le district de Bamako. Dans une autre étude malienne menée dans la zone rurale de la région de Koulikoro, Guino et al., ont estimé une prévalence de 6,6% pour la MA probable. Il est difficile d'extrapoler ces résultats à la population malienne, ces deux études n'ont pas été menées dans une population représentative de la population générale. De plus, le dépistage avait été fait au moyen de l'ECAQ ; un outil peu utilisé.

Au Sénégal les seules données disponibles sont celles issues d'une population de 872 sujets âgés de 55ans et plus consultant dans un centre médical de Dakar (Touré et al., 2008). Lors de cette étude en deux phases, le test d'Hodkinson et le test du Sénégal étaient utilisés pour le dépistage. Le diagnostic de démences était réalisé selon les critères du DSM-IV. La prévalence des démences était estimée à 6,6% (IC<sub>95%</sub> : 5,1-8,5). Cependant comme dans le cas du Mali, l'utilisation d'une population hospitalière pour l'estimation de la prévalence ne reflète pas la réalité observée en population générale.

Au Bénin, deux études sur la prévalence en population générale ont été menées par l'UMR Inserm 1094 : la première à Djida en 2007 et la deuxième à Cotonou en 2008 (Guerchet et al., 2009 ; Paraïso et al., 2011). L'étude porte-à-porte menée à Djida (Guerchet et al., 2009), zone rurale située dans le centre du Bénin, avait inclus 502 participants âgés de 65 ans et plus. Ces travaux étaient basés sur une méthodologie en deux phases (dépistage et confirmation). Lors de la phase de dépistage, l'outil utilisé était le Community Screening Interview for Dementia (CSI-D) couplé au test des cinq mots. Le diagnostic de démence était réalisé suivant les critères du DSM-IV et celui de la MA basée sur les critères NINCDS-ADRA. La prévalence brute de démence était de 2,5% (IC<sub>95%</sub> : 1,1-3,8), celle de la MA de 2,2%. Plus de la moitié des cas étaient de type MA (53,8%). Dans la deuxième étude réalisée en 2008 à Cotonou (Paraïso et al., 2011) chez des sujets du même âge, et utilisant les mêmes outils que la première, la prévalence était de 3,7% (IC<sub>95%</sub> : 2,6-4,8).

Le Nigeria est l'un des pays d'Afrique où de nombreux travaux sur les démences ont été réalisés grâce à l'étude Indianapolis Ibadan Dementia Project (IIDP). Cette étude a comparé des sujets Yorubas (âgés de 65 ans et plus) de la localité d'Ibadan (Nigeria) aux Yorubas Afro-américains résidant à Indianapolis (USA). Deux grandes études transversales en une phase menées à Ibadan, impliquant plus de 2000 Yorubas, ont permis l'estimation de la prévalence de la démence chez les Yorubas (Hendrie et al., 1995 ; Gureje et al., 2006). Les prévalences estimées étaient de 2,3% (IC<sub>95%</sub> : 1,2- 3,4) en 1995 (Hendrie et al., 1995) et 10,1% (IC<sub>95%</sub> : 8,6- 11,8) en 2006 (Gureje et al., 2006). L'étude de 2006 utilisait une méthodologie en une phase et un outil unique (une version adaptée du test des 10 mots (10-Word Delayed Recall Test (10 WDRT)) pour définir les cas de démence alors que celle de 1995 utilisait une méthodologie en une phase avec plusieurs outils diagnostiques : CSI-D, CERAD, CAMDEX et la 10-WDRT et une confirmation des cas suivant le DSM-IV et ICD-10. L'étude de 2006 portait sur une région plus large incluant des zones rurales et urbaines.

Dans une autre étude transversale en une phase menée en population générale dans le centre du Nigeria dans l'État du Jos auprès de 280 sujet âgés de 65 ans et plus, la prévalence brute de la démence était estimée à 6,4% (IC<sub>95%</sub> : 3,8-9,9) (Ochayi et Thacher, 2006). Lors de cette étude les cas de démence avaient uniquement été définis par un score au CSI-D inférieur ou égal à 28,5. Cette prévalence supérieure à celle rapportée par les autres études nigérianes peut s'expliquer par le schéma d'étude en une phase et l'utilisation du CSI-D comme outil de diagnostic. Le CSI-D n'étant pas un outil diagnostique, il peut avoir des difficultés à distinguer les vrais démences des personnes souffrant de pathologie comme la dépression ou encore l'anxiété (Prince et al., 2003), ce qui conduirait à une surestimation du nombre de cas.

En 2007, une étude en une phase menée sur 322 sujets âgés de 65 ans et plus habitant Zaria (zone urbaine), rapportait une prévalence des démences de 2,8% (IC<sub>95%</sub> : 1,0-4,6) et de 1,9% (IC<sub>95%</sub> : 0,4-3,4) pour la MA. Les critères diagnostiques utilisés étaient ceux du DSM-IV et de l'ICD-10 (Yusuf et al., 2011).

### **1.3 - L'Afrique de l'est**

En Tanzanie ; l'Adult Morbidity and Mortality Project (AMMP) conduit dans le district de Hai depuis les années 1990 a permis l'estimation de la prévalence de la démence. Ces travaux sur la prévalence impliquaient six villages du site de surveillance démographique de la zone rurale de Hai située dans le Nord de la Tanzanie. La population d'étude était de 1277 sujets âgés de 70 ans et plus (Longdon et al., 2013). Il s'agissait d'une étude en deux phases utilisant le CSI-D comme outil de dépistage et une confirmation des cas de démences selon les critères du DSM-IV. La prévalence brute était de 7,5% (IC<sub>95%</sub> : 6,0-9,0). La prévalence standardisée sur la structure d'âge de la population subsaharienne était de 6,4% (IC<sub>95%</sub> : 4,9-7,9). Au cours de cette même étude (Paddick et al., 2013), Paddick et al. ont évalué au sein de cette population la prévalence de la démence en utilisant l'algorithme diagnostique du 10/66. Cet algorithme proposé par le 10/66 Dementia Research Group, permet de diagnostiquer les démences à partir de 3 mesures : le Geriatric Mental State (GMS), le CSI-D et l'apprentissage d'une liste de 10 mots (CERAD) dans le but de disposer d'un outil de diagnostic non biaisé par la culture et l'éducation (Prince et al., 2003). Cet algorithme a beaucoup été utilisé dans les pays à faible et moyen revenu des différents centres du 10/66 (Asie, Amérique Latine, Caraïbes et Afrique). Avec les critères du 10/66 la prévalence s'élevait à 21,6% (IC<sub>95%</sub> : 17,5- 25,7) soit 3,38 fois supérieure à celle obtenue avec le DSM-IV. Cette prévalence plus importante peut s'expliquer par le fait que cet algorithme excluait moins les formes modérées de démences contrairement au DSM-IV (Prince et al., 2008); mais aussi parce que le diagnostic 10/66 permet de définir un éventail plus large de sujets en identifiant des cas au-delà de ceux définis par le DSM-IV.

Les travaux menés au Kenya basé sur l'autopsie des cerveaux n'avaient pas permis de déterminer une prévalence de la démence chez les sujets âgés (Chen et al., 2010).

## **1.4 - L'Afrique centrale**

Comme au Bénin, les données de prévalence disponibles en Afrique centrale sont issues des travaux de l'UMR Inserm 1094. Ces travaux ont été conduits dans le cadre du programme EDAC (Epidémiologie des Démences en Afrique Centrale). Cette étude multicentrique et transversale, incluait des sujets âgés de 65 ans et plus habitants certains quartiers de Bangui et Brazzaville. Le diagnostic des démences était réalisé en deux phases : une phase de dépistage utilisant le CSI-D et le test des cinq mots, suivi d'une phase de confirmation au cours de laquelle les sujets suspects de troubles cognitifs étaient revus par un neurologue pour un entretien clinique. Le diagnostic final était basé sur les critères du DSM-IV. Les prévalences brutes étaient de 8,1% (IC<sub>95%</sub> : 5,8-10,1) à Bangui et 6,7% (IC<sub>95%</sub> : 4,7-9,2) à Brazzaville (Guerchet et al., 2010).

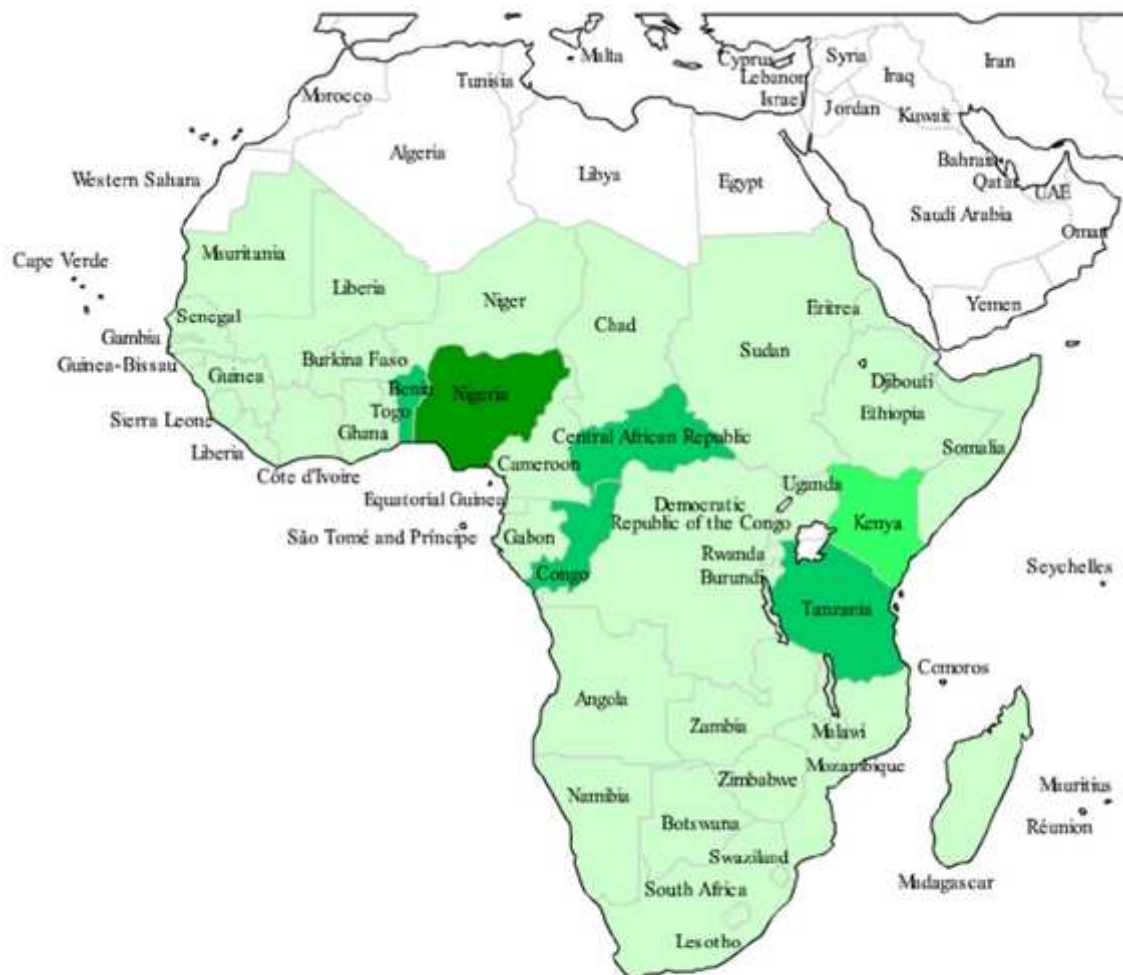
Les travaux EPIDEMCA, ont permis d'estimer la prévalence de la démence en zone rurale et urbaine de la République Centrafricaine (Nola et Bangui) et du Congo (Gamboma et Brazzaville). Ces travaux étaient menés en deux phases (dépistage et confirmation) et la démence était définie selon les critères du DSM-IV. Les prévalences brutes observées étaient de 8,46% (IC<sub>95%</sub> : 6,11-11,33) à Nola, 6,40% (IC<sub>95%</sub> : 4,45-8,91) à Nola, 5,67% (IC<sub>95%</sub> : 4,58-9,04) à Gamboma et 6,60 (IC<sub>95%</sub> : 4,58-9,04). Ces valeurs ne présentaient aucune différence significative selon les sites (p=0,41) (Guerchet et al., 2013b).

## **1.5 - L'Afrique du sud**

En Afrique du sud, une étude pilote portant sur 206 sujets âgés de 65 ans et plus a permis d'estimer une prévalence de 17,4% selon l'algorithme diagnostique du 10/66 et 5,8% suivant le DSM-IV (Van der Poel et Heyns, 2012). Une autre étude menée auprès d'un groupe de résidents en maison de retraite âgés de 60 ans et plus, a rapporté des taux de prévalence de 7,9% pour la démence et 37,1% pour le MCI. Dans cette étude, les critères diagnostiques utilisés étaient ceux du DSM-IV (Ramlall et al., 2013).

En Afrique, contrairement aux premières estimations, les travaux plus récents décrivent des taux de prévalence plus élevés et proches de ceux estimés dans les pays à haut revenu. L'hétérogénéité dans les méthodologies utilisées (différence dans le nombre de phase, diversité des outils pour le dépistage et le diagnostic, âge des populations d'étude), rend la comparaison difficile. Les prévalences faibles observées dans les premières études pourraient probablement être liées à des biais méthodologiques mais aussi à des différences socioculturelles (Olayinka et Mbuyi, 2014). L'absence de standardisation de ces données à une population de référence (celle d'Afrique par exemple) rend difficile leur appréciation et leur comparaison.





### Population-based studies SSA



**Figure 2 :** Répartition des études épidémiologiques sur les démences en Afrique subsaharienne (Olayinka and Mbuyi, 2014).

## 2- Incidence

En Afrique, les seules données d'incidence disponibles à ce jour proviennent du Nigeria (Hendrie et al., 2001 ; Gureje et al., 2011b). La première étude était basée sur le suivi à 2 et 5 ans de la population recrutée lors des travaux sur la prévalence des démences conduits en 1995 (Hendrie et al., 1995). L'incidence annuelle des démences était estimée à 13 pour 1000PA (IC<sub>95%</sub> 11-16) chez les Yorubas et 32 pour 1000 PA (21-44) chez les Afro-américains (Tableau 7). L'incidence des démences et de la MA étaient significativement plus faibles chez les Yorubas d'Ibadan. Cette différence était expliquée par une faible exposition aux facteurs de risque vasculaire et une faible fréquence de l'allèle ε4 de l'ApoE.

**Tableau 6 :** Incidence des démences et de la MA chez les Yorubas du Nigeria et d'Indianapolis (USA), IIDP, 2001

|          | Ibadan                 |         | Indianapolis           |         |
|----------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|          | Incidence annuelle (%) | IC 95%  | Incidence annuelle (%) | IC 95%  |
| Démences | 13                     | 11 - 16 | 32                     | 21 - 44 |
| MA       | 11                     | 10 - 13 | 25                     | 14 - 36 |

La seconde étude réalisée entre 2003 et 2007, a permis une autre estimation de l'incidence de la démence chez les Yorubas à Ibadan dans le cadre du projet d'étude du vieillissement (The Ibadan Study of Ageing) (Gureje et al., 2011b). Les sujets de cette étude avaient été recrutés entre 2003 et 2004 ; ceux âgés de 65 ans et plus ont été suivis pendant trois ans (2007). Au total, 1408 sujets ont pu être suivis. La durée moyenne de suivi de la cohorte était de 39,3 mois. Le diagnostic de démence était réalisé en une phase et basé sur l'utilisation du 10-Word Delayed Recall Test et du Clinician Home-based Interview to assess Function. L'incidence des démences était de 21,9/1 000 PA (IC<sub>95%</sub> : 17,7-27,0). Cette seconde estimation de l'incidence des démences chez les Yorubas était plus élevée par rapport à celle obtenue par Hendrie et al. Pour les auteurs, cette différence était en rapport avec un engagement social plus faible chez les sujets de cette étude par rapport à ceux de l'étude de Hendrie et al. Les méthodologies différentes pourraient également expliquer ces résultats. La première étude, présentait un schéma en deux phases et une classification des cas selon les critères du DSM-III et de la CIM-10. Le fait que les cas lors de cette première étude répondent à la fois aux critères DSM-III et

CIM-10 peut avoir un caractère restrictif ; ce qui ne permet probablement pas de diagnostiquer que les cas les plus avancés. Cette méthodologie pourrait conduire à une sous-estimation des cas. A l’opposé, la méthodologie en une phase avec un nombre limité d’outils diagnostiques utilisés dans la deuxième étude peut être une source de biais. Le moyen d’améliorer le diagnostic de démence tout en utilisant une seule phase est d’utiliser plusieurs outils (Prince et al., 2003). L’utilisation d’un nombre réduit d’outils diagnostic lors d’un processus en une phase, présenterait donc certaines limites dans l’identification des cas. Ce type de méthodologie pourrait favoriser une surestimation des cas et par conséquent celle de l’incidence (Prince et al., 2003). Il est possible que les chiffres élevés d’incidence observés par Gureje et al. (Gureje et al., 2011b), soient le fait d’une surestimation des cas ; les sujets présentant des troubles cognitifs légers ayant pu être classés comme déments.

### **3- Facteurs de risque**

Les facteurs de risque de démence en population africaine sont encore très peu connus. La plupart des facteurs identifiés à ce jour sont issus d’études transversales. Ces dernières ne permettent pas une bonne appréciation du risque puisque l’exposition et la maladie sont mesurées en même temps (Ochayi et Thacher, 2006 ; Guerchet et al., 2012a ; Olayinka et Mbuyi, 2014). L’âge (Ochayi et Thacher, 2006 ; Ogunniyi et al., 2006 ; Touré et al., 2008 ; Guerchet et al., 2012a) et le sexe féminin (Ogunniyi et al., 2006 ; Guerchet et al., 2012) sont les facteurs de risque majoritairement rapportés (Olayinka et Mbuyi, 2014). Certains facteurs comme l’éducation et les facteurs de risque cardiovasculaire, souvent retrouvés dans les pays à haut revenu, semblent être peu associés à la démence chez les sujets africains (Ochayi et Tacher , 2006 ; Guerchet et al., 2012a). Concernant le niveau d’éducation, les populations investiguées sont pour la plupart très peu scolarisées (le taux de scolarisation ne dépasse pas les 30% dans la plupart des études). De plus, quand ces derniers sont scolarisés, leur niveau d’éducation reste assez faible (la plupart des sujets scolarisés ont une durée de scolarité  $\leq 6$  ans) ; ce qui rend difficile l’appréciation de ce facteur. Pour les facteurs de risque cardiovasculaire, la forte mortalité liée aux pathologies cardiovasculaires (HTA, AVC) (Ntuli et al., 2015 ; Bradshaw et al., 2005) peut être une explication à ces résultats. Dans ces populations, les sujets atteints de pathologies comme l’HTA, le diabète ou l’AOMI ont généralement une mauvaise prise en charge médicale ; ce qui tendrait à accroître leur risque de décès du fait des comorbidités associées.

Pour ce qui est des marqueurs de risque vasculaire peu documenté en Afrique comme l’AOMI, Guerchet et al. ont montré que l’AOMI définie par un IPS bas  $\leq 0,90$ , serait associée à un risque plus élevé de démence (OR=2,37 IC<sub>95%</sub> : 1,31 - 4,26 , p=0,004) (Guerchet et al., 2013a).

Un travail mené sur la population des sujets EPIDEMCA issus du Congo et de la RCA, a permis d’analyser de façon transversale le lien entre la démence et les facteurs nutritionnels d’une part, et les facteurs psychosociaux d’autre part. Une faible consommation de produits de type oléagineux était associée à la présence de troubles cognitifs : MCI (OR=3,7, IC<sub>95%</sub> : 1,4-9,9) et démence (OR=2,8,

IC<sub>95%</sub> :1,0-7,7). Les troubles cognitifs étaient moins fréquents en cas de faible consommation alcoolique (OR=0,3, IC<sub>95%</sub> : 0,1-0,8). Ces associations ont uniquement été retrouvées chez les sujets de RCA (Pilleron et al., 2015b). La survenue d'une maladie grave chez un enfant était significativement associée au statut de MCI (OR = 2,8, IC<sub>95%</sub>:1,6 - 4,6) Ce lien n'était pas observé avec la démence (Pilleron et al., 2015a).

Dans les travaux sur l'incidence de la démence au Nigeria, comparant les yorubas d'Ibadan à ceux d'Indianapolis, les facteurs de risque de MA étaient différents dans les deux populations (Ogunniyi et al., 2006). Chez les yorubas d'Ibadan, les facteurs de risque associés à la MA étaient l'âge et le sexe féminin alors que les antécédents HTA avaient un effet protecteur. Chez les yorubas d'Indianapolis, les facteurs de risque significatifs étaient l'âge et le fait de vivre dans une zone rurale avant l'âge de 20 ans, alors que la consommation régulière d'alcool avait un effet protecteur. Lors de ces travaux, il n'était pas noté d'association entre la démence et des facteurs comme le niveau d'éducation, le statut marital, la dépression, les antécédents familiaux de démence ou encore le fait de vivre seul, à la fois chez les yorubas d'Ibadan et d'Indianapolis.

Une autre étude longitudinale sur six ans menée au Nigeria, chez 1753 yorubas âgés de 70 ans et plus issus de la cohorte IIDP, a analysé le risque de survenue d'une démence chez les sujets hypertendus (tension artérielle  $\geq 140/90$  mmHg) au moment du recrutement (Ogunniyi et al., 2011a). Le risque de démence était plus important chez les sujets hypertendus par rapport aux non hypertendus (70% vs 60,2% ;  $p=0,034$ ). Une HTA au moment du recrutement était associée à une augmentation de l'incidence de la démence au bout des 6 ans (OR=1,52, IC<sub>95%</sub> :1,01-2,30). Une pression diastolique  $> 90$  mmHg était associée à une majoration de l'incidence (OR= 1,65, IC<sub>95%</sub> : 1,01-2,69). Lors d'un suivi sur 10 ans de 1559 sujets âgés de 65 ans et plus issus de l'IIDP (Ogunniyi et al., 2011b), une perte de poids involontaire importante était un facteur de risque de démence et de MCI.

Pour les facteurs génétiques, les travaux sur un suivi de plus de 8 ans, de sujets yorubas d'Ibadan (2200) et d'Indianapolis (1871), ont montré que la présence d'au moins un allèle  $\epsilon 4$  de l'ApoE augmentait le risque de survenu de la MA. Ce risque était deux à quatre fois plus important respectivement pour les personnes hétérozygotes et homozygotes (Hendrie et al., 2014). Chez les Yorubas d'Ibadan seules les personnes homozygotes avaient un risque élevé de la MA (HR=3,0 ; IC<sub>95%</sub> : 1,7-5,2). Cependant, la présence d'au moins un allèle  $\epsilon 4$  augmentait le risque de déclin cognitif dans les deux populations. Les associations observées chez les Yorubas d'Ibadan étaient moins robustes que celles faites dans le groupe d'Indianapolis.

#### 4- Mortalité

Les travaux sur la mortalité de la démence en Afrique sont très rares. La première étude sur ce sujet a été menée au Nigeria chez 2487 Yorubas âgés de 65 ans et plus, habitant la ville d'Ibadan (Perkins et al., 2002). Ces sujets ont été suivis sur une période de 5 ans. L'objectif principal était de préciser la valeur pronostique de la démence. L'objectif secondaire était de comparer le risque de mortalité associé à la démence chez le Yorubas d'Ibadan à celui du groupe Yorubas d'Indianapolis. Pour les habitants d'Ibadan les données sur le statut vital étaient recueillies de façon ponctuelle par des visites au sein des familles des participants, et l'analyse des annonces nécrologiques ; pour les habitants d'Indianapolis par les données du centre de statistique de l'état d'Indianapolis. Après 5 années de suivi, la mortalité brute était plus importante chez les Yorubas d'Ibadan (34% vs 24,5% ;  $p<0,001$ ). Pour l'ensemble de la population investiguée, des mauvaises performances ou des performances intermédiaires au CSI-D étaient associées à une mortalité élevée sur les deux sites (Ibadan et Indianapolis). Les performances au CSI-D ne différaient pas de façon significative entre les deux sites. La démence était significativement associée à une mortalité accrue sur les deux sites (Ibadan  $RR=2,83$  ; Indianapolis  $RR=2,05$ ) sans différence significative ( $p=0,340$ ). Les sujets Yorubas d'Ibadan et Yorubas d'Indianapolis indemnes de démence présentaient des courbes de survie similaires. Les déments d'Indianapolis semblaient avoir une meilleure survie que les déments d'Ibadan: les temps médians de survie étaient respectivement de 60 et 49 mois, sans différence significative.

**Tableau 7 :** Lien entre mortalité et démence chez les Yorubas d'Ibadan et les Yorubas d'Indianapolis

|                     | Mortalité brute |           | Association       |                   |           |
|---------------------|-----------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------|
|                     |                 |           | Démence Mortalité |                   |           |
|                     | %               | <i>P</i>  | RR                | IC <sub>95%</sub> | <i>P</i>  |
| <b>Ibadan</b>       | 34              | $p<0,001$ | 2,83              | 1,10 - 7,27       | $p=0,340$ |
| <b>Indianapolis</b> | 24,5            |           | 2,05              | 1,05 - 3,98       |           |

Une étude menée en Tanzanie a également analysé le lien entre démence et mortalité (Paddick et al., 2015). Cette étude était basée sur un suivi de 4 ans des 296 sujets revus lors de la phase de confirmation au moment de l'étude sur la prévalence. La mortalité brute était plus élevée chez les sujets déments (62,3%) par rapport au MCI (42,2%) et aux sujets indemnes de troubles cognitifs (12,4%). Le risque de mortalité était plus important chez les déments ( $HR= 6,33$  ;  $IC_{95\%} : 3,19 - 12,58$ ) par rapport aux MCI et aux sujets sains. Le risque de mortalité associé à la démence chez les

tanzaniens était plus important que celui observé chez les yorubas (HR=6,33 vs RR=2,83). Ces résultats peuvent s'expliquer par un manque de puissance chez les yorubas et une proportion plus importante de DV chez les tanzaniens. La cohorte yorubas avait identifié 18 (64%) cas de MA et 8 (28%) de DV, contre 37 (60%) cas de MA et 24 (40%) de DV chez les tanzaniens. Le faible nombre de cas de démence (28 cas) chez les yorubas peut avoir entraîné une sous-estimation du risque de mortalité associé. A l'inverse, la forte proportion des cas de DV chez les tanzaniens couplée à un taux d'antécédents d'AVC de 70% peut influencer le risque de mortalité. Les études de survie sur les sous types de démence indiquent une meilleure survie pour la MA par rapport à la DV (Brodaty et al., 2012). Chez les tanzaniens, les taux de mortalité respectifs étaient de 75% pour les DV et 51,4% pour la MA. Les auteurs ont décrit une augmentation du risque de mortalité post AVC chez les sujets de la cohorte tanzanienne. Aucune de ces deux études n'a fourni de données sur les causes probables de mortalité.

**Tableau 8 : Lien entre mortalité et démence chez les tanzaniens**

|                | Mortalité brute |         | Association     | Démence     |         |
|----------------|-----------------|---------|-----------------|-------------|---------|
|                | N (%)           | P       | Mortalité<br>HR | IC 95%      | P       |
| <b>Normaux</b> | 11 (12,4)       |         | Référence       | 1           |         |
| <b>Déments</b> | 48 (62,3)       | p<0,001 | 6,33            | 3,19- 12,58 | p<0,001 |
| <b>MCI</b>     | 19 (42,2)       |         | 3,57            | 1,64 - 7,79 | p<0,001 |

Dans le cadre des travaux menés en Afrique centrale, le suivi à deux ans des sujets inclus dans l'étude EDAC avait permis d'estimer la mortalité associée à la démence. Les taux de mortalité brut observés chez les déments étaient de 27,5% à Bangui (République Centrafricaine) et 40% à Brazzaville (République du Congo). Ces taux de mortalités étaient plus élevés que ceux observés chez les sujets indemnes de démence : 10, 7% à Bangui et 7,1% à Brazzaville (Guerchet et al., 2012b).

Comme il a été observé dans les travaux menés dans les pays à haut revenu mais également dans d'autres pays à faible et moyen revenu (Asie et Amérique latine), les démences en Afrique sont associées à un risque important de mortalité. Ces résultats, soulignent l'importance d'améliorer la prise en charge des personnes démentes dans cette région où les infrastructures socio-sanitaires sont peu adaptées et les connaissances sur cette pathologie encore limitées.

## **Objectifs de la recherche :**

L'objectif général de nos travaux est de contribuer à une meilleure connaissance des démences et de la maladie d'Alzheimer en Afrique Subsaharienne afin de permettre une meilleure prise en charge des personnes malades.

Pour atteindre ce but, les objectifs spécifiques fixés étaient:

- Déterminer le risque de mortalité lié à la démence chez les sujets congolais et les facteurs associés
- Estimer l'incidence de la démence et les facteurs associés en population congolaise sur deux ans.

### **Chapitre III : Le Cadre d'étude**

Dans ce chapitre, nous présenterons l'environnement dans lequel nos travaux ont été menés. Nous présenterons la République du Congo ainsi que les deux zones dans lesquelles nous avons réalisé nos enquêtes et nous ferons également un point sur le statut et l'environnement de la personne âgée au Congo.



## **I- Présentation de la République du Congo**

La République du Congo est communément appelée « Congo-Brazzaville » par opposition au « Congo-Kinshasa » ou République Démocratique du Congo (RDC). Elle est située en Afrique centrale, limitée à l'ouest par l'océan Atlantique et le Gabon, au nord par le Cameroun et la République centrafricaine, à l'est et au sud par la RDC. Elle s'étend sur une superficie de 341 821 km<sup>2</sup> et a pour capitale Brazzaville.

En 2014, la population du Congo-Brazzaville a été estimée à 4,5 millions habitants. Parmi la soixantaine d'ethnies présentes au Congo, les kongos sont les plus nombreux (32,4 %), suivis par les tékés (12,4 %) et les yombés (11,2 %).

Le territoire national est subdivisé en départements (11), en communes ou districts, en arrondissements, et en quartiers.

Les langues les plus importantes du Congo appartiennent à la famille Bantoue: il s'agit du kituba (32,4 %), du téké et de ses nombreuses variétés (12,4 %). Aucune de ces langues n'est majoritaire, sauf localement. Le pays compte deux langues véhiculaires ou langues nationales : le kituba au sud et le lingala au nord.



**Figure 3 :** Carte de la république du Congo (Source : <http://www.defap.fr/images/cartes-pays/carte-congo-brazzaville.gif/view>)

## **1- Présentation du système sanitaire congolais**

Le système sanitaire congolais comprend deux secteurs principaux : le secteur public et le secteur privé. Il n'existe pas de régime de sécurité sociale aidant à couvrir les soins médicaux. Le malade est donc pris en charge à ses propres frais. Le système de sécurité sociale congolais se résume au traitement et au paiement des pensions de retraite. Le secteur privé représenté par les cliniques et cabinets médicaux couvre une large partie des prestations sanitaires et fonctionne de façon autonome. Le secteur public se subdivise en cinq niveaux : Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Hôpital de référence, Hôpital de base, Centre de Santé Intégré (CSI) et Poste de santé (souvent implanté dans des structures religieuses comme les paroisses). A côté de ces deux grands secteurs, se développe une autre filière de prise en charge médicale, qui est basée sur les « guérisseurs » traditionnels et les églises, principalement les communautés évangéliques.

Les populations rurales n'ont pas toujours facilement accès aux soins. Le manque ou l'éloignement des structures sanitaires dans certaines localités, la désertification hospitalière des zones rurales, ainsi que le coût des prestations médicales mais aussi certaines croyances, sont des facteurs aggravants le manque de recours aux soins médicaux.

## **2- Cadre d'étude Urbain : Brazzaville**

Brazzaville est la capitale politique et administrative de la République du Congo. Elle se situe dans la partie sud du Congo, sur les rives du fleuve Congo, et s'étend sur une superficie de 263,9 km<sup>2</sup>. Au dernier recensement de 2007, Brazzaville comptait 1 373 382 habitants, dont 32 318 sont des personnes âgées. Sa densité est de 13 733,8 habitants/km<sup>2</sup>. La population de Brazzaville est très hétérogène. Les différentes ethnies du pays y sont représentées, avec une prédominance du groupe Kongo au sud et Téké-Mbochis au nord de la ville. La ville de Brazzaville est subdivisée en 9 arrondissements: Makélékélé, Baongo, Madibou, Poto-poto, Moungali, Ouenze, Talangai, Mfilou et Djiri. Chaque arrondissement est subdivisé en quartiers. Les arrondissements sont dirigés par des administrateurs-maires et les quartiers par des chefs de quartiers.

Les principales langues parlées à Brazzaville sont le lari et le kituba au sud, le Lingala au nord. Les grandes structures sanitaires du Congo sont localisées à Brazzaville, de même pour les ressources en personnel médical (médecins, infirmiers et aides-soignants).

Les structures sanitaires sont constituées de :

- 2 hôpitaux de référence : le centre hospitalier et universitaire de Brazzaville (CHUB) et l'hôpital central des armées Pierre MOBENGO;

- 4 hôpitaux de base : Makélékélé, Baongo, Talangaï et M'filou,
- 9 centres de santé intégrés (CSI) ;
- 118 officines pharmaceutiques et un dépôt pharmaceutique ;
- de nombreux cabinets de soins infirmiers et médicaux privés dans la ville.



**Figure 4 :** Cartographie de la ville de Brazzaville (Source : [WWW.reseau-espaces-volontariats.org](http://WWW.reseau-espaces-volontariats.org))

### 3- Cadre d'étude Rural : Gamboma

Située à 273 kilomètres de Brazzaville, en « pays Gangoulou », dans le département des Plateaux, Gamboma représente un véritable carrefour entre les régions du nord et du sud Congo. La ville de Gamboma compte environ 18 000 habitants, dont plus de 8% seraient des personnes âgées (60 ans et plus) (CNSEE, 2008). A la différence de Brazzaville, la population de Gamboma est plus homogène. Le groupe téké est majoritaire, suivi des mbochis et des autochtones (pygmées) qui ne représentent qu'une infime partie de cette population.

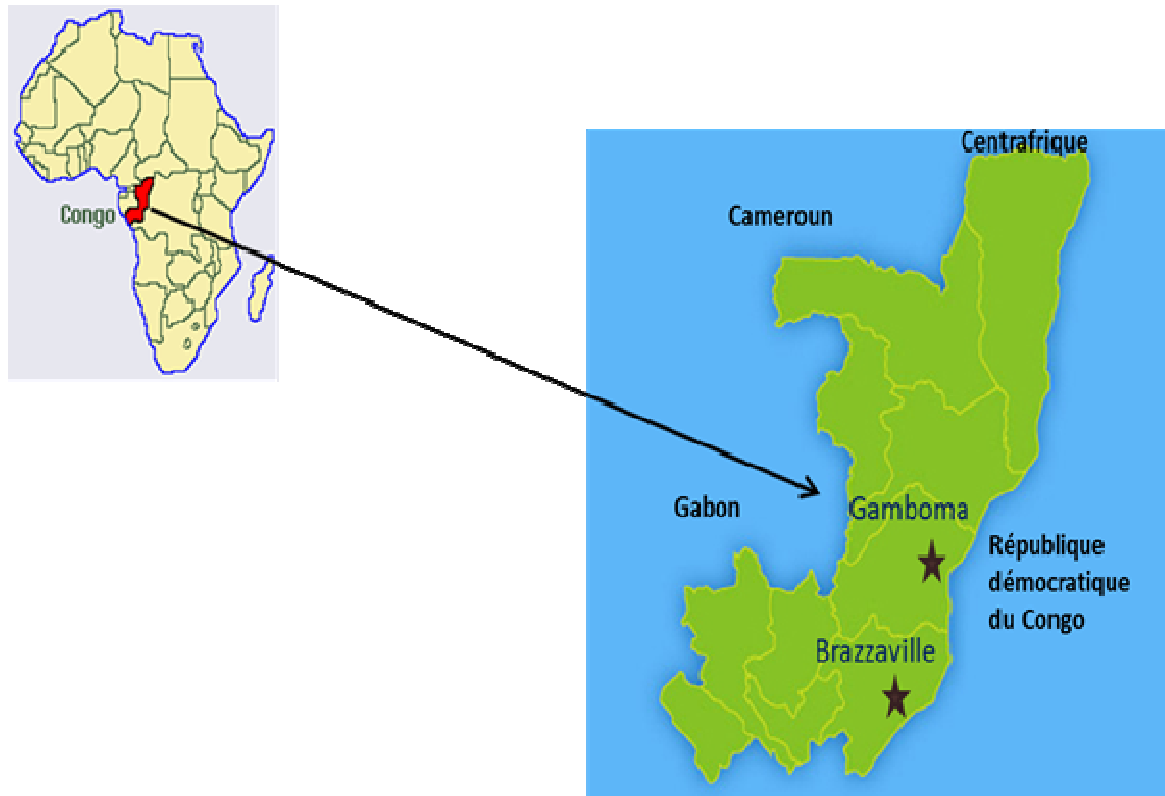
Du point de vue des structures sanitaires, la localité de Gamboma est moins pourvue que Brazzaville. On y trouve un hôpital de base (le seul du département des Plateaux) et deux CSI. L'hôpital de base est dirigé par un médecin-chef (généraliste) secondé par un infirmier (major) et une équipe d'infirmiers et d'aides-soignants. Les CSI sont dirigés par des infirmiers ou des aides-soignants. La ville de Gamboma est subdivisée en 8 quartiers : Béné, Anier, Nkeni, Komo, Louara, Mbambié, Mpaire 1 et Mpaire 2. Le téké et le lingala sont les principales langues utilisées dans la localité.



**Figure 5:** Marché de Gamboma (source : [www. afriquechos.ch](http://www.afriquechos.ch))



**Figure 6 :** Hôpital de base de Gamboma (Bâtiment de médecine) (source : [www. congo-site.com](http://www.congo-site.com))



**Figure 7 :** Situation des deux zones d'études Gamboma (zone rurale) et Brazzaville (zone urbaine) sur la carte du Congo (adaptation)

## II- Place de la personne âgée en Afrique et au Congo

Comme dans la plupart des pays africains, la situation et les caractéristiques de la population des personnes âgées au Congo sont très mal connues. Selon qu'elle se trouve en Afrique ou en Occident, la personne âgée a un statut socioculturel différent. Dans les sociétés africaines traditionnelles, la personne âgée a toujours occupé une place de choix.

De nos jours, le modernisme des sociétés Africaines a conduit à un environnement socioculturel où la personne âgée semble avoir perdu son statut. Elle n'est plus une référence, un symbole de la sagesse et un gardien des traditions. Ces changements constituent autant de défis pour les personnes âgées qui ne semblent plus trouver leur place (National Research Council, 2006).

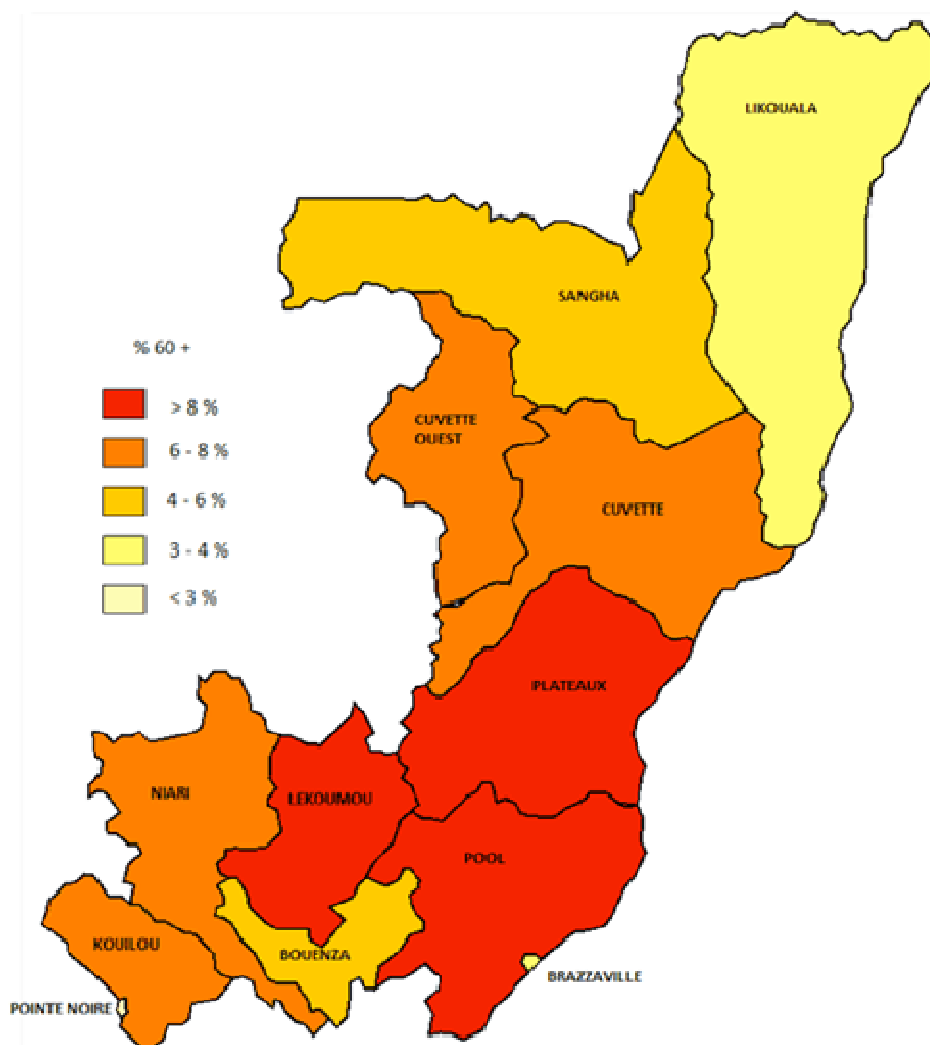
La vieillesse jadis signe de respect, est aujourd'hui source de stigma et de maltraitance (Ndamba-Bandzouzi et al., 2014). En Afrique comme partout dans le monde, les personnes âgées sont soumises à de nombreux actes de violence (viol, maltraitance physique et morale, assassinat en public , accusations de sorcellerie) (Organisation mondiale de la santé et Association Mondiale de Psychiatrie, 2002). Généralement assimilés à des sorciers, les sujets âgés sont souvent rejetés et abandonnés par leur famille. A l'échelle mondiale, on considère que le nombre de cas de maltraitance des personnes

âgées risquent de s'accroître, compte tenu du vieillissement rapide de la population et de l'impossibilité de répondre à leurs besoins du fait des contraintes financières (Organisation mondiale de la santé and Association Mondiale de Psychiatrie, 2002). En République du Congo, on estime à 25,5% la proportion de personnes âgées victimes de maltraitance à domicile (MSASF, 2008)

Au Congo, les personnes âgées (individus âgés de 60 ans et plus) représentent environ 5% de la population totale. La population des personnes âgées au Congo est répartie de façon assez homogène entre la zone rurale (44,1%) et la zone urbaine (42,7%) (Gaimard et Libali, 2011). Le degré de vieillissement de la population varie selon le milieu de résidence et selon les régions (Figure 9) ; les sujets les plus âgés étant souvent retrouvés dans les régions rurales (Tableau 10). Cette population est majoritairement féminine (54%) et caractérisée par un faible niveau d'éducation. Ces sujets n'ont généralement pas été scolarisés et chez les individus scolarisés le niveau d'éducation dépasse rarement le cadre du primaire (équivalent à six années d'éducation). Il existe une inégalité en fonction du sexe en défaveur des femmes puisque 85% d'entre elles n'ont jamais été scolarisées contre seulement 38% des hommes du même âge (Gaimard et Libali, 2011).

Les conditions de vie des personnes âgées au Congo sont difficiles. Elles ne bénéficient d'aucune aide ou subventions de l'Etat et ne disposent que de leurs propres ressources pour vivre. La majeure partie de leurs ressources est orientée vers les besoins primaires à savoir manger et se loger. Il ne leur reste que peu de moyens pour la prise en charge de leurs soins médicaux, souvent très coûteux.

Comme dans la plupart des pays à faible et moyen revenu et particulièrement ceux d'Afrique, au Congo les structures hospitalières privées comme publiques ne disposent pas de services spécifiques dédiés à la personne âgée (Mushi et al., 2014). A ce jour, il n'existe au Congo aucun gériatre. Les églises et les maisons d'accueil des vieillards dirigées par des religieux restent les principales structures d'accueil des personnes âgées défavorisées ou abandonnées. Récemment un centre moderne spécialisé dans la prise en charge des personnes âgées a été ouvert.



**Figure 8 :** Répartition (en %) de personnes âgées  $\leq 60$  ans selon la région (Gaimard et Libali, 2011)



**Tableau 9 :** Répartition (en %) des personnes âgées  $\leq 60$  ans selon sexe et le lieu de résidence  
(Gaimard et Libali, 2011)

| Milieu          | Ensemble | Population masculine | Population féminine |
|-----------------|----------|----------------------|---------------------|
| Urbain          | 3,4      | 3,2                  | 3,6                 |
|                 |          |                      |                     |
| Rural           | 7,0      | 5,8                  | 8,1                 |
|                 |          |                      |                     |
| Commune urbaine | 5,3      | 4,4                  | 6,2                 |
|                 |          |                      |                     |
| Commune rurale  | 7,8      | 6,5                  | 9,0                 |
|                 |          |                      |                     |
| Ensemble        | 4,8      | 4,2                  | 5,3                 |

## **Chapitre IV : Méthodologie de l'étude**

Dans ce chapitre, nous présenterons la cohorte d'étude, le déroulement des enquêtes et la procédure de collecte des données. Nous exposerons également les différentes variables collectées, les outils utilisés pour l'évaluation des troubles cognitifs, la procédure et les méthodes d'analyses statistiques.

## **I- Population d'étude :**

Pour atteindre les objectifs fixés, une étude observationnelle de type longitudinale (cohorte) a été menée en République du Congo à Brazzaville et à Gamboma entre juillet 2013 et septembre 2014. Nos travaux de recherches s'inscrivent dans la continuité du programme EPIDEMCA. Notre population d'étude était constituée des personnes âgées (homme et femmes) de 65 ans et plus habitant Brazzaville et Gamboma. Ces personnes ont été recrutées entre novembre 2011 et décembre 2012 lors de l'enquête de prévalence EPIDEMCA (Guerchet et al., 2014).

Le recrutement initial de cette population s'est fait de façon exhaustive (porte à porte) à Gamboma et par un échantillonnage aléatoire proportionnel à la taille de chaque arrondissement à Brazzaville. Cette méthodologie a permis de constituer une population d'étude de 1029 sujets au Congo (âge moyen : 73,8 ans  $\pm$  6,8): 500 sujets à Brazzaville et 529 à Gamboma.

Etaient éligibles à participer aux enquêtes de suivi tous les patients recrutés au cours du programme EPIDEMCA. Ces sujets devaient répondre aux critères suivants :

- Etre âgés de 66 ans ou plus ;
- Avoir participé au programme EPIDEMCA;
- Avoir donné un consentement écrit ou l'exprimer d'une manière orale ;
- Etre présent dans la zone d'enquête au moment du suivi.

Dans le cadre des travaux sur l'incidence, les critères d'exclusion étaient:

- une surdité ;
- des difficultés à communiquer : un mutisme sans possibilité de traduction en langue non verbale entravant l'évaluation cognitive du sujet ;
- des altérations des fonctions vitales engageant le pronostic à court terme;
- une maladie grave ou hospitalisation pendant la période d'enquête ;
- une absence de la zone d'enquête pendant toute la durée de l'enquête ;
- un refus de participation.

Pour le recueil des données sur la mortalité, seule l'information sur le statut vital était recueillie de façon ponctuelle, la réalisation de l'autopsie faisant l'objet d'un consentement préalable.

### **1- Outils de recueil des données : Questionnaire d'enquête**

Le recueil de données était fait à l'aide d'un questionnaire rédigé initialement en français et traduit dans les différentes langues locales (lingala, kituba et lari) (Annexe 1). Pour les patients ne parlant que le téké (exclusivement en zone rurale), un interprète était sollicité. Les entretiens étaient réalisés soit

en langue locale, soit en français selon la convenance du sujet. Au besoin, l'aide d'un proche du sujet était sollicitée pour certains sujets ne parlant pas le téké, le lari, le lingala et le kituba.

Ce questionnaire est structuré en deux grandes parties :

- La première partie du questionnaire portait sur le recueil des données sociodémographiques (âge, sexe, lieu d'habitation, etc.), des données sur la santé générale du patient et l'exposition aux facteurs de risque (antécédents médicaux, pathologies cardiovasculaire, consultations médicales, traitement suivi, etc..) et des données sur la consommation d'alcool et de tabac.

Lors de cette première partie, on procédait également à l'évaluation du statut dépressif du sujet. La dépression était évaluée par une version courte de la Geriatric Depression Scale (GDS) (spécificité 89% et sensibilité 92%). Cette version composée de 15 items, est une version abrégée de la GDS à 30 items. Il s'agit d'un outil plus facile à utiliser et exigeant peu d'effort aux sujets âgés (Lacoste et Triavalle, 20005) .

- Le score global de  $3 \pm 2$  indique que le sujet est normal ;
- Le score global de  $7 \pm 3$  indique que le sujet est moyennement déprimé ;
- Le score global de  $12 \pm 2$  indique que le sujet est très déprimé.

- La deuxième partie du questionnaire était basée sur l'évaluation neurocognitive du sujet : évaluation de la dépendance (participations aux activités de la vie quotidienne) et administration des tests neuropsychologiques (le test du Barrage de Zazzo, le Set test d'Isaccs et le test du Grober et Bushcke).

La durée moyenne des entretiens était d'une heure. L'administration du questionnaire était suivi d'un bref examen physiques (taille, poids, tour de taille, tension artérielle, pressions aux chevilles et vitesse de marche). Lorsqu'il n'était pas possible de réaliser la mesure d'un de ces paramètres, cela était mentionné dans le questionnaire d'enquête.

En cas de décès, une autopsie verbale était réalisée avec un proche du défunt. Cet entretien permettait de renseigner sur la date, les causes probables du décès et l'évolution possible des troubles cognitifs avant le décès chez les sujets non déments.

## **2- Déroulement de l'enquête**

### **2.1- Formation des enquêteurs**

Quinze enquêteurs (étudiants en médecine (5ème année et plus), infirmiers ou techniciens en santé publique) ont été recrutés et formés. La formation était réalisée dans le service de neurologie du CHUB pendant deux semaines. Cette formation était axée sur la connaissance pratique des démences, l'administration du questionnaire, le recueil des mesures physiques et l'administration des différents tests neuropsychologiques. Les cas de mise en conditions réelles étaient réalisés sur des personnes âgées volontaires, essentiellement des garde-malades recrutés dans le service de neurologie. Après un examen de contrôle des aptitudes, dix enquêteurs ont été retenus pour l'enquête.

### **2.2-Sensibilisation de la population**

La réussite d'une enquête épidémiologique requiert en amont un grand travail de sensibilisation et d'information de la population. Dans le cadre de nos enquêtes de suivi, il a été important d'intéresser et de fidéliser au maximum notre population d'étude. Etant pour la plupart des personnes peu ou presque pas instruites, le sens et le bien fondé de nos recherches n'étaient pas toujours facilement perçus ; entraînant souvent des cas de refus.

Nous avons consacré une partie de l'enquête à la sensibilisation. Cette sensibilisation s'est faite avec le soutien des autorités locales des villes, quartiers et villages concernés. Des courriers officiels ont été envoyés aux autorités de chaque localité (maires et chefs de quartiers) que nous avons par la suite rencontrées. Ces courriers avaient pour but d'informer sur les objectifs et le déroulement de notre travail.

En ce qui concerne la zone rurale (Gamboma), l'information était à la fois relayée par les médias locaux (radio Nkeni) et les annonces dans les quartiers par « un crieur » qui en amont se rendait dans les maisons des participants pour les informer de notre passage. Pour la zone urbaine (Brazzaville), la population était principalement informée par l'intermédiaire des chefs des quartiers et des chefs de bloc.

## **3- Variables recueillies et modalités de recueil**

### **3.1- Données sociodémographiques**

Les principales données sociodémographiques recueillies lors du suivi étaient l'âge, le sexe, le statut marital et la domiciliation du sujet. Bien que déjà existant sur la base de données source des sujets EPIDEMCA, ces données étaient mises à jour. D'autres données comme le niveau d'éducation, le type d'emploi exercé, étaient directement récupérées dans la base EPIDEMCA pour chaque sujet lors de la saisie des données.

### **3.2- Données médicales et facteurs de risque**

Nous avons recueilli des données sur l'HTA, le diabète, les antécédents d'AVC, les traumatismes crâniens et d'autres pathologies (infarctus, problème pulmonaire, asthme...). Des informations sur la prise de traitements éventuels (médical ou traditionnel), sur les consultations et soins en milieu hospitalier étaient également recueillies. Au besoin, les carnets de soin, ordonnances médicales, fiches d'examen médical étaient contrôlés pour une meilleure appréciation de la santé du patient et des facteurs d'exposition. Ces informations étaient recueillies de façon orale et dans la mesure du possible contrôlées en interrogeant l'entourage du sujet.

### **3.3- Mesures physiques**

L'ensemble des mesures physiques réalisées au cours du suivi était conforme aux normes et seuils définis par le protocole EPIDEMCA (Guerchet al., 2014).

#### **➤ Poids, Taille et IMC**

La mesure du poids et de la taille a permis le calcul de l'IMC qui a été catégorisé en quatre classes suivant les normes de l'OMS: (World Health Organisation, 1984)

- $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$  (sous-poids ou malnutrition)
- $18,5 \leq IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$  (poids normal)
- $25,0 \leq IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$  (surpoids)
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obésité)

#### **➤ Tour de taille**

Il s'agit d'une mesure qui permet d'évaluer l'accumulation du tissu adipeux dans l'abdomen. C'est un indicateur usuel de l'obésité abdominale (Tchernof et Després, 2013). Cette mesure nous a permis de définir une obésité abdominale selon les seuils définis pour les populations d'Afrique subsaharienne (94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes) (Alberti et al., 2009).

#### **➤ HTA**

La présence d'une hypertension artérielle était définie soit par la prise d'un traitement hypotenseur, soit par une mesure élevée de la tension artérielle avec comme seuil, une pression artérielle systolique  $\geq 140 \text{ mm Hg}$  ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90 \text{ mm Hg}$  (World Health Organisation, 2013).

#### **➤ Index de Pression Systolique (IPS)**

Il a été mesuré et calculé selon les recommandations de l'American Heart Association (Aboyans et al., 2012). Trois catégories étaient définies : AOMI ( $IPS \leq 0,9$ ) ; IPS non pathologique ( $0,9 < IPS < 1,4$ ) et médiacalcose ( $IPS > 1,4$ ).



**Figure 9 :** Mesure de l'IPS chez un sujet âgé à Gamboma lors de l'enquête EPIDEMCA-FU (Juillet 2013).

➤ **Mesure de la glycémie et diabète :**

Les cas de diabète étaient définis par la prise d'un traitement anti-diabétique, quelle que soit sa forme, ou une mesure de glycémie supérieure ou égale à 126 mg/dl pour les sujets à jeun depuis plus de 2 heures ou supérieure à 200 mg/dl pour les sujets non à jeun selon les recommandations de l'OMS (World Health Organisation, 2006).

### **3.3- Données sur le statut cognitif**

Dans le cadre de l'évaluation du statut cognitif, trois tests neuropsychologiques ont été utilisés (le test de Grober et Buschke, le Barrage de Zazzo et le Set test d'Isaacs). Il peut exister des limites à l'utilisation de ces tests : existence de troubles sensitifs, visuels ou auditifs, le niveau socioculturel, et surtout l'âge qui peuvent influencer les résultats. Ces tests avaient été adaptés au contexte de notre population d'étude (Guerchet et al., 2014) et une évaluation de la vision au moyen du Parinaud était réalisée avant chaque test.

➤ **Free and Cued Selective Reminding Test :Test de Grober et Buschke** (Grober et al., 1988)

Ce test permet d'explorer la mémoire. Il permet de comparer les capacités d'encodage, de consolidation et de récupération impliquées dans le processus de mémorisation. Au cours de ce test, on fait apprendre au sujet une liste de 16 images (Annexe 2) correspondant à des catégories différentes, ensuite on lui demande de se rappeler des noms des images qu'il cite lors des différents rappels dit rappels libres. En cas d'oubli, un indice correspondant à la catégorie est donné au sujet afin de lui

permettre de se souvenir du nom de l'image recherchée ; on parle alors de rappels indicés. L'indication ou le rappel de la catégorie facilite la récupération chez le sujet indemne de MA. Ce test est composé d'une phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés. Entre chaque rappel libre, le sujet est soumis à une tâche interférente.

Les images et catégories utilisées pour ce test ont été adaptées au contexte socioculturel de notre population d'étude. Nous avons par exemple remplacé l'image du boxeur par le footballeur dans la catégorie sport.

➤ **Test du Barrage de Zazzo (Zazzo, 1974)**

Ce test est aussi appelé test des deux barrages de Zazzo. Au cours de ce test, le sujet est emmené à désigner un signe donné comme modèle qu'on lui demande de retrouver parmi un ensemble de signes. Il permet d'éprouver le contrôle psychomoteur prenant en compte la vitesse et la précision avec laquelle le sujet réalise le test.

➤ **Set test d'Isaacs (Isaacs et Kennie, 1973)**

Le test de fluence verbale ou Set test d'Isaacs, étudie la mémoire sémantique et la fluence verbale. Au cours de ce test, on demande au sujet de citer dans un temps réduit (60 secondes) le plus de mots possible autour de quatre catégories sémantiques : couleurs, animaux, fruits, villes. Dans notre cas la catégorie couleur avait été remplacée par les noms des ethnies. Ce test permet d'évaluer les incapacités à générer le vocabulaire observées au cours du processus démentiel.

#### **4- Déroulement des entretiens**

Les entretiens étaient structurés en deux étapes.

- La première étape réalisée par les enquêteurs était basée sur le recueil des données à l'aide du questionnaire, l'évaluation de la dépression, la passation des tests neuropsychologiques et la réalisation des mesures physiques.
- La deuxième étape était celle de l'entretien avec le neurologue pour l'examen clinique. Le sujet était évalué par un des deux neurologues experts en démence (Pr B Ndamba Bandzouzi et Pr P Mbelesso). Au cours de cette étape, le neurologue s'est appuyé sur les performances obtenues aux différents tests neuropsychologiques complétées par un examen médical et cognitif avec appréciation des critères DSM-IV.

Tous les dossiers des sujets déclarés déments et MCI ou encore ceux pour lesquelles les diagnostics étaient incertains après appréciation du neurologue, étaient relus par un neurologue référent ayant une expertise dans le domaine de la démence (Pr JF Dartigues). En cas de désaccord sur le diagnostic, une



discussion était engagée entre les neurologues experts, le neurologue référent et un neurologue indépendant (Pr PM Preux) afin de convenir du diagnostic final.



**Figure 10 :** Entretien avec une patiente à Gamboma enquête EPIDEMCA-FU (Juillet 2012)

## **5- Ethique**

Les patients n'ont été exposés à aucun risque pouvant porter préjudice à leur santé ou bien-être. Les sujets suivis, ont bénéficié de consultations et de soins particuliers lorsque cela était nécessaire. Les cas nécessitant un suivi médical étaient orientés vers les structures hospitalières les plus proches.

De façon ponctuelle :

- les cas d'HTA sévère (Tension artérielle  $>180$  mm Hg systolique) accompagnée de manifestations cliniques (céphalées, vertiges, dyspnée, épistaxis) ont bénéficié d'un traitement d'urgence d'un à trois mois. Ces cas étaient également redirigés vers les structures hospitalières pour une prise en charge à long terme ;
- les cas de glycémie élevée étaient redirigés vers les structures hospitalières pour un suivi en vue d'une confirmation du statut diabétique.

Certains médicaments (antalgiques, antiparasitaires), des lunettes en cas de trouble de la vision (presbytie) et quelques denrées alimentaires (riz et sucre) étaient remis aux participants et leur famille.

Le protocole détaillant le déroulement de nos travaux avait été soumis aux comités d'éthique du CHU de Limoges (CPP-SOOM : Comité de la Protection des Personnes Sud-Ouest Outre-Mer) et de

l'Université Marien Ngouabi de Brazzaville (CERSSA : Le Comité d'Éthique de la Recherche en Sciences de Santé pour le Congo). Un avis favorable avait été obtenu par les deux comités d'éthiques.

## **6- Traitement des données et analyses statistiques**

### **6.1- Traitement et saisie des données**

La saisie et la gestion des données ont été réalisées à l'aide des logiciels EpiData (version 1.5) et Stata (version 12), via un masque créé spécifiquement suivant le questionnaire utilisé, puis contrôlées grâce à la recherche de données aberrantes, inexactes ou de doublons. Les analyses statistiques ont été entièrement réalisées avec le logiciel Stata (Version 12).

### **6.2- Description des variables**

Les moyennes, médianes et écart types ont été calculés pour décrire l'âge. Les variables utilisées ont pour la plupart été catégorisées et décrites à l'aide de fréquences (nombre et pourcentage). Le test du  $\chi^2$  était utilisé pour les comparaisons, ainsi que le test exact de Fisher (lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5). Pour les variables quantitatives, la comparaison a été faite en utilisant le test de Student ou Mann Whitney selon les modalités de l'analyse descriptive.

### **6.3- Analyses statistiques**

#### **➤ Calcul des taux d'incidence /standardisation**

##### **- Incidence Brute :**

Pour estimer l'incidence, nous avons dans un premier temps calculé des taux d'incidence brute. Ces taux ont été calculés en divisant le nombre de nouveaux cas de démence par le nombre total de personnes années suivis (PA).

$$TI = m/PT$$

TI : taux d'incidence « Vitesse d'apparition » de nouveaux cas

m = effectif de nouveaux cas apparus pendant [t, t+Δt [

PT = effectif de personnes temps susceptibles de produire des nouveaux cas pendant [t, t+Δt [

Le nombre de PA a été calculé en fonction de la durée de suivi de chaque individu. Cette durée correspond au temps total pendant lequel l'individu a participé à la cohorte. Pour les sujets non déments, cette durée était équivalente au temps compris entre la date d'entrée dans la cohorte et la date de dernières nouvelles. Pour ceux ayant développé une démence au cours du suivi, cette durée correspondait à la moitié du temps de participation à la cohorte entre l'inclusion et le diagnostic. La date d'entrée dans la cohorte correspondait à la date d'inclusion des sujets dans le programme EPIDEMCA. La date de dernières nouvelles correspondait à la date à laquelle le sujet avait été contacté pour la dernière fois (fin du suivi si le sujet était revu vivant, dernière date de contact pour les perdus de vue et date de décès pour les décédés).

#### - **Standardisation de l'incidence :**

En épidémiologie, il n'est pas pertinent de comparer directement des taux bruts d'incidence entre deux populations de structure d'âge différente. L'âge étant un facteur principal dans l'incidence de la démence, l'incidence de cette pathologie est fortement influencée par la structure d'âge de la population considérée. Le taux brut d'incidence sera ainsi plus élevé dans les populations plus âgées. Pour « annuler » l'effet de l'âge entre les populations, on utilise le processus de standardisation. Cette méthode permet de pondérer le taux spécifique d'incidence observé pour chaque classe d'âge (dans la population d'étude) par la structure d'âge d'une population dite de référence à laquelle on souhaite inférer l'incidence.

Cette méthode est appelée standardisation directe. Les populations de références choisies étaient : la population de l'Afrique subsaharienne et la population mondiale des personnes âgées de 65 ans et plus définies selon les dernières estimations des Nations Unies en 2015 (United Nations, 2015).

$$\text{Incidence standardisée} = \sum_{i=1}^n (P_i \times T_i)$$

$P_i$  = part de la classe d'âge  $i$  dans la population de référence (subsaharienne / mondiale)

$T_i$  = taux spécifique d'incidence (incidence dans la cohorte d'étude) observé dans la classe d'âge  $i$

#### ➤ **Modèle de régression à risque compétitif de Fine and Gray**

Les modèles de régression comme le modèle de Cox (Cox, 1972) et le modèle logistique, présentent des limites. Dans le modèle de Cox, seuls les sujets présentant l'événement d'intérêt sont pris en compte et le modèle de régression logistique ne tient pas compte du temps. Pour répondre à ces limites, le modèle de régression à risque compétitifs a été proposé par Fine et Gray en 1999 (Fine and Gray, 1999). Ce modèle permet de prendre en compte le délai de survenue du l'événement d'intérêt comme dans le modèle de Cox et de l'incidence cumulée des événements comme dans la régression logistique. Ce modèle définit un événement dit compétitif dont l'apparition empêche la survenue de

l'événement d'intérêt. Dans notre cas, le décès était l'élément compétitif à la survenue de la démence, puisqu'un patient vivant est à risque de développer une démence, mais la survenue d'un décès précoce réduirait la probabilité de développer une démence.

➤ **Estimation de la mortalité**

- **Modèle à risque proportionnel de Cox ou régression de Cox**

Pour analyser le lien entre les démences et la mortalité, des analyses multivariées de type régression de Cox (Cox, 1972) ont été réalisées afin de rechercher : d'une part les associations existantes entre le statut cognitif à T0 (statut cognitif EPIDEMCA : indemnes, MCI et dément) et le risque de mortalité à deux ans; d'autre part le lien entre les autres variables (sociodémographiques et cliniques) et le risque de mortalité.

Développé en 1972 par David Cox, le modèle de Cox permet d'étudier la probabilité de défaillance (décès ou survenue de la maladie) d'un individu en tenant compte de ses caractéristiques et du temps (t). Le modèle de Cox, ou «modèle continu semi-paramétrique à risques proportionnels», est un modèle de régression en temps continu. La mesure d'association définie par ce modèle est l'Hazard Ratio (HR). Ce modèle modélise le risque instantané (risque de décès ou de survenue de la maladie) en fonction d'un ensemble de variables explicatives (x) dont la valeur peut varier au cours du temps.

La mise en place de ce modèle implique de définir deux variables principales :

- une variable renseignant sur la durée;
- une variable codée 1 si l'événement a eu lieu et 0 si non.

Dans le cadre de notre cohorte nous avons estimé le temps de suivi de chaque individus et codé la variable statut vital de façon binaire (1=décédé et 0=vivant).

Comme dans la procédure de régression logistique binomiale ou multinomiale, les variables ayant un  $p \leq 0,25$  lors de l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle de régression de Cox. Le modèle de Cox que nous avons défini avait pour variable dépendante le statut vital à deux ans (vivant vs décédé). Le statut cognitif à T0 (indemnes, MCI et dément), les données sociodémographiques (sexe, âge, niveau d'éducation etc...), ainsi que les autres facteurs (IMC, diabète, hypertension etc...) étaient des variables indépendantes. Les variables conservées lors de chaque étape, ont été sélectionnées suivant une procédure pas à pas descendante. À chaque étape, nous avons vérifié que la/les variable(s) retirée(s) n'était(en)t pas un facteur de confusion. Une variable était considérée comme telle si, après son retrait du modèle, la variation relative de HR d'au moins une des variables du modèle était supérieure à 15%. Le degré de significativité pour toutes les analyses statistiques et le modèle de régression final était fixé à  $p \leq 0,05$ .

#### **6.4- Variables d'ajustement**

Tous nos modèles statistiques ont été ajustés sur l'âge, le sexe et la zone d'habitation. Suivant les analyses réalisées, des ajustements sur d'autres facteurs sociodémographiques et cardiovasculaires (éducation, HTA, diabète etc...) étaient réalisés.

## **Chapitre V : Résultats**

Dans cette partie du manuscrit, les principaux résultats de nos travaux seront présentés sous la forme d'article scientifique. La première partie porte sur la description de notre population d'étude et la deuxième partie présente les résultats issus des travaux sur la mortalité suivis de ceux portant sur l'incidence.

### **1- Description de la population d'étude**

La cohorte EPIDEMCA de la République du Congo était constituée de 1029 sujets : 500 en zone urbaine (Brazzaville) et 529 en zone rurale (Gamboma). L'âge de ces sujets était compris entre 65 et 99 ans avec un âge moyen de 73,8 ans  $\pm$  6,8. Cette cohorte était majoritairement constituée d'individus de sexe féminin (626 [60,8%] vs 403 [39,2%] ; sex-ratio : 0,64). Plus de deux- tiers de la population n'avaient jamais été scolarisés (82,0% à Gamboma, et 54,1% à Brazzaville) ; 68% étaient hypertendus, 11% diabétiques et 17% présentaient une AOMI (tableau 11).

Sur le plan cognitif, cette cohorte était composée de 56 sujets MCI (33 à Gamboma et 23 à Brazzaville) et de 63 déments (30 à Gamboma et 33 à Brazzaville). La prévalence était estimée à 6,60% (IC<sub>95%</sub>:4,58 – 9,04) et 5,67% (IC<sub>95%</sub>:3,85 – 8,00) respectivement pour Brazzaville et Gamboma. Cent dix-neuf individus (11,6%) avaient une donnée manquante sur le statut cognitif du fait de ne pas avoir été revus par le neurologue lors de la phase de confirmation. Ces sujets étaient majoritairement des femmes (75,2%), présentaient un faible niveau d'éducation (68,1%) et résidaient principalement en zone rurale (82,4%) (tableau 12).

**Tableau 10:** Description de la population d'étude

|   | Brazzaville (n=500) |       | Gamboma (n=529) |       | Total (n=1029) |       |         |
|---|---------------------|-------|-----------------|-------|----------------|-------|---------|
|   | Nombre              | %     | Nombre          | %     | Nombre         | %     | P value |
| Caractéristiques sociodémographiques        |                     |       |                 |       |                |       |         |
| Classe d'âge (5 ans)                        |                     |       |                 |       |                |       | 0,971   |
| [65-70[                                     | 169                 | 33,81 | 171             | 32,32 | 340            | 33,04 |         |
| [70-75[                                     | 128                 | 25,61 | 137             | 25,89 | 265            | 25,75 |         |
| [75-80[                                     | 102                 | 20,4  | 104             | 19,66 | 206            | 20,01 |         |
| [80-85[                                     | 63                  | 12,62 | 73              | 13,79 | 136            | 13,21 |         |
| ≥85   | 38                  | 7,56  | 44              | 8,34  | 82             | 7,99  |         |
| Sexe  |                     |       |                 |       |                |       | 0,516   |
| femme                                       | 304                 | 60,8  | 322             | 60,87 | 626            | 60,84 |         |
| Statut marital                              |                     |       |                 |       |                |       | 0,019   |
| célibataire                                 | 13                  | 2,61  | 13              | 2,47  | 26             | 2,53  |         |
| Marié(e)                                    | 186                 | 37,27 | 213             | 40,42 | 399            | 38,89 |         |
| veuf (ve)                                   | 250                 | 50,1  | 275             | 52,18 | 525            | 51,17 |         |
| Divorcé(e)                                  | 50                  | 10,02 | 26              | 4,93  | 76             | 7,41  |         |
| Education                                   |                     |       |                 |       |                |       | p<0,001 |
| Aucune scolarisation                        | 270                 | 54,11 | 432             | 81,97 | 702            | 68,42 |         |
| Scolarisé mais n'a pas terminer le primaire | 100                 | 20,04 | 60              | 11,39 | 160            | 15,59 |         |
| A terminé le primaire                       | 63                  | 12,63 | 20              | 3,8   | 83             | 8,09  |         |
| A terminé le collège                        | 33                  | 6,61  | 10              | 1,9   | 43             | 4,19  |         |
| A terminé le lycée ou études supérieures    | 33                  | 6,61  | 5               | 0,95  | 38             | 3,7   |         |
| Caractéristiques cliniques                  |                     |       |                 |       |                |       |         |
| HTA (oui)                                   | 353                 | 71,03 | 341             | 65,7  | 694            | 68,31 | 0,069   |



|                             |     |       |     |       |     |       |         |
|-----------------------------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|---------|
| Diabète (oui)               | 61  | 12,47 | 53  | 10,29 | 114 | 11,35 | 0,321   |
| IPS                         |     |       |     |       |     |       | 0,037   |
| IPS $\leq$ 0,9              | 91  | 20,73 | 70  | 14,34 | 161 | 17,37 |         |
| 0,9<IPS<1,4                 | 336 | 76,54 | 404 | 82,79 | 740 | 79,83 |         |
| IPS $\geq$ 1,4              | 12  | 2,73  | 14  | 2,87  | 26  | 2,8   |         |
| IMC (Kg/m2) <sup>b</sup>    |     |       |     |       |     |       | p<0,001 |
| <18,5                       | 78  | 16,92 | 211 | 42,63 | 289 | 30,23 |         |
| 18,5 $\leq$ IMC $\leq$ 24,9 | 241 | 52,28 | 242 | 48,89 | 483 | 50,52 |         |
| 25,0 $\leq$ IMC $\leq$ 29,9 | 90  | 19,52 | 31  | 6,26  | 121 | 12,66 |         |
| $\geq$ 30                   | 52  | 11,28 | 11  | 2,22  | 63  | 6,59  |         |

---

**Tableau11:** Description des participants sans diagnostic initial

|  | Participants sans diagnostic initial<br>(n=119) |       |
|--|---|-------|
|  | Nombre  | %     |
| <b>Caractéristiques sociodémographiques</b>    |   |       |
| Age (5ans)                                     |   |       |
| [65-70[  | 34  | 29,82 |
| [70-75[  | 33  | 28,95 |
| [75-80[  | 24  | 21,05 |
| [80-85[  | 13  | 10,09 |
| ≥85  | 15  | 12,6  |
| Sexe   |   |       |
| femme  | 93  | 78,15 |
| Statut marital                                 |   |       |
| célibataire                                    | 3   | 2,52  |
| Marié(e)                                       | 31  | 26,05 |
| Veuf(ve)                                       | 81  | 68,07 |
| Divorcé(e)                                     | 4   | 3,36  |
| Education                                      |   |       |
| Aucune scolarisation                           | 100   | 84,03 |
| Scolarisé mais n'a pas terminer le<br>primaire | 16  | 13,45 |
| A terminé le primaire                          | 2   | 1,68  |
| A terminé le collège                           | 0   | 0     |
| A terminé le lycée ou études<br>supérieures    | 1   | 0,84  |
| Ville  |   |       |
| Gamboma (rurale)                               | 98  | 82,35 |
| <b>Caractéristiques cliniques</b>              |   |       |
| HTA (oui)                                      | 78  | 68,42 |
| Diabète (oui)                                  | 13  | 11,61 |
| IPS  |   |       |
| IPS≤0,9  | 23  | 23    |
| 0,9<IPS<1,4                                    | 76  | 76    |
| IPS≥ 1,4                                       | 1   | 1     |
| IMC (Kg/m2)                                    |   |       |
| <18,5  | 37  | 35,24 |
| 18,5≤ IMC≤ 24,9                                | 58  | 55,24 |
| 25,0≤ IMC≤ 29,9                                | 8   | 7,62  |
| ≥30  | 2   | 1,9   |

## **1- Etude 1 : Mortalité associée à la démence chez les sujets Congolais**

Les résultats de ce travail ont été soumis à la revue scientifique Age and Ageing et présentés lors du congrès annuel de la société canadienne d'épidémiologie et biostatistique à Mississauga au Canada.

### **Résumé de l'étude**

Afin de rendre disponible des données supplémentaires sur le lien mortalité et démence chez les sujets africains, nous avons suivi les sujets congolais âgés de 65 ans et plus habitant Brazzaville (zone urbaine) et Gamboma (zone rurale) issus de la cohorte EPIDEMCA.

La cohorte était composée de 63 sujets (6,1%) déments, 56 sujets (5,4%) MCI et 791 sujets (79,6%) indemnes. Le statut cognitif était évalué suivant les critères du DSM-IV pour les démences et ceux de Petersen pour le MCI.

Au terme des deux années de suivi, nous avons observé un taux global de mortalité de 9,8%. La comparaison des taux de mortalité en fonction du statut cognitif a montré que les sujets déments avaient un risque de décès plus important. Ce risque était 2,5 fois plus élevé par rapport aux sujets indemnes ( $HR=2,53$ ,  $IC_{95\%}$ : 1,42-4,49,  $p=0,001$ ). Pour l'ensemble des sujets investigués, les facteurs significativement associés à la mortalité étaient la vie en milieu urbain, le sexe masculin et l'âge. Chez les déments en dehors de l'âge, seule la sévérité de la maladie mesurée par la CDR était significativement associée à un risque de mortalité plus important. Plus la maladie était avancée, plus le sujet dément avait un risque important de décéder ( $HR=1,91$  ;  $IC_{95\%}$ , 1,23-2,96 ;  $p=0,004$ ).

## **2- Etude 2 : Incidence de la démence en population congolaise après deux ans de suivi**

Les résultats de ce travail ont été soumis à la revue scientifique Lancet Neurology et ont été présentés à la conférence de la société américaine de la maladie d'Alzheimer à Washington aux USA et à la journée scientifique Tours Poitiers Limoges à Limoges en France.

### **Résumé de l'étude**

L'objectif de ce travail était d'estimer l'incidence des démences et les facteurs associés en population congolaise. Ce travail a été mené sur la cohorte de sujets non déments de la base EPIDEMCA recrutés lors des travaux de prévalence. Ces sujets ont été suivis pendant deux ans (Juillet 2013 et Septembre 2014). Les critères diagnostiques pour les démences étaient ceux définis par le DSM-IV. La recherche des facteurs de risque était basée sur le modèle de régression à risque compétitif de Fine and Gray.

Sur la base d'une cohorte initiale de 847 sujets (87,76%) non déments, nous avons pu interviewer 610 sujets (72,0%) et estimé un nombre total de 1456,28 PA suivies. Au cours de ces deux années, nous avons observé 23 (2,4%) nouveaux cas de démence : 8 (1,7%) en zone urbaine et 15 (3,0%) en zone rurale. Ces nouveaux cas étaient majoritairement des femmes (62,5% en zone urbaine et 66,6% en zone rurale). L'incidence brute de la démence en population congolaise a été estimée à 15,79 (IC<sub>95%</sub> 10,25 – 23,32) pour 1000 PA et une incidence standardisée à la population âgée d'Afrique subsaharienne de 13,53 (IC<sub>95%</sub> 9,98–15,66). En tenant compte des différents facteurs analysés, l'âge ( $p=0,003$ ) et un faible engagement social ( $p=0,028$ ) (défini par un manque ou une faible participation aux activités communautaires) étaient les principaux facteurs associés à l'incidence des démences en population congolaise.

## VI-Discussion

### 1- Synthèse des Principaux résultats

#### Article 1:

Ce travail portait sur l'analyse du lien entre la mortalité et la démence au bout de deux ans de suivi dans une cohorte de sujets âgés congolais. Le nombre total des cas de décès était de 101 (9,8%). Comparés au groupe des sujets indemnes de troubles cognitifs, ceux présentant une démence avaient un risque de mortalité plus important (HR= 2,53 ; IC<sub>95%</sub>: 1,42-4,49 ; p=0,001). Dans la cohorte entière, l'augmentation de l'âge (par tranche de cinq ans), la vie en milieu urbain et le sexe masculin étaient les principaux facteurs associés à un risque de mortalité plus important. Chez les sujets déments, seule la gravité de la maladie telle que définie par la Clinical Dementia Rating scale (CDR) était associée à une augmentation du risque de mortalité.

#### Article 2 :

Ce travail portait sur l'estimation de l'incidence à deux ans dans une cohorte de sujets âgés congolais. Le nombre total de nouveaux cas de démence était de 23 sujets et nous avons estimé une incidence brute globale de 15,79 (IC<sub>95%</sub>:10,25 – 23,32) pour 1000 PA. L'incidence standardisée à la population âgée d'Afrique Subsaharienne était de 13,53 (IC<sub>95%</sub>:9,98 – 15,66). Sur la base des différents facteurs analysés : l'âge (p=0,003) et un faible engagement social (p=0,028) étaient les principaux facteurs associés à la survenue de la démence chez les sujets congolais.

## 2- Discussion générale

L'objectif général de nos travaux était d'améliorer l'état des connaissances sur l'épidémiologie des démences en Afrique dans le but d'en améliorer la prise en charge. Pour répondre à cet objectif nous avons réalisé un suivi de la population EPIDEMCA (Congo) sur deux ans et estimé dans cette cohorte la mortalité, l'incidence et leurs facteurs associés.

### - Objectif 1 :

#### ➤ Mortalité

Améliorer la prise en charge des sujets atteints de démence implique une meilleure connaissance du pronostic de la maladie. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à ce pronostic en terme de survie. Nous avons montré que les démences étaient un facteur de risque de mortalité chez des sujets âgés ( $\geq 65$  ans) deux ans après le diagnostic de la maladie. Pour l'ensemble de la cohorte, l'âge au diagnostic, la vie en milieu urbain et le sexe masculin étaient liés à une augmentation du risque de mortalité. Chez les sujets déments, le risque de décès augmentait avec la sévérité de la maladie. Nos résultats corroborent ceux issus de la littérature (Perkins et al., 2002 ; Brodaty et al., 2012; Todd et al., 2013 ; Paddick et al., 2015).

Dans notre cohorte, 35% des déments étaient décédés au bout des deux ans de suivi contre 10% chez les non déments. Les sujets déments avaient deux fois plus de risque de décéder par rapport aux sujets indemnes de troubles cognitifs ( $HR=2,53$ ). Ce risque était similaire à ceux mentionnés par d'autres études ( $HR=1,4$  à  $5,2$ ) ( Todd et al., 2013). Dans les pays à faible et moyen revenu, Prince et al. ont estimé un risque de mortalité associé à la démence de l'ordre de  $HR=1,56$  à  $5,69$ . En Tanzanie et au Nigeria, le risque estimé était respectivement de  $HR=6,3$  ( Paddick et al., 2015) et  $RR=2,8$  ( Perkins et al., 2002) . La plupart de ces travaux ont été réalisés sur des durées moyennes de suivi de 3 à 5 ans ( Todd et al., 2013). Le fait que nous ayons observé un risque de mortalité associé aux démences similaire sur une période de suivi aussi courte, souligne la nécessité d'une prise en charge rapide des personnes atteintes de cette pathologie. Il est difficile de comparer nos résultats à ceux des autres études. La variabilité du temps de suivi, la différence dans les critères et outils diagnostiques, les critères de sélection de la cohorte (nature des cas incidents/prévalents, âge des sujets, nombre de sujets), l'estimation du temps de participation à la cohorte (point d'inclusion et date de dernières nouvelles) et les caractéristiques propres à chaque population (conditions de vie, niveau d'exposition aux facteurs de risque vasculaire, caractéristiques génétiques, accès aux soins) sont autant de facteurs qui peuvent influencer la survie des sujets. Le temps de survie des personnes atteintes de démence est fortement dépendant de la survie globale des personnes âgées dans la population générale ; survie qui varie selon les pays et les populations (Guehne et al., 2005).

Il est difficile de prédire la mortalité chez les sujets déments. Les décès observés dans le cadre de la démence peuvent être associés à la démence elle-même, mais aussi à d'autres causes. Le décès observé au cours de la démence peut être :

- le résultat de l'aggravation de la maladie;
- la conséquence d'une mauvaise prise en charge médicale ;
- le fait de l'âge ;
- liés à la présence de comorbidités (fragilité accrue et dépendance (Llibre et al., 2014), dénutrition (Naseer et al., 2015), dépression (Saz et Dewey, 2001), pathologies cardiovasculaires (Ntuli et al., 2015).

En Afrique, l'absence de structures sanitaires adaptées aux besoins des personnes âgées et un manque de moyens financiers limitent l'accès aux soins de ces individus dont la santé est souvent très fragile (Perkins et al., 2002). Ces sujets souffrent généralement de pathologies cardiovasculaires comme l'HTA et le diabète et sont pour la plupart non traités. Cette situation contribue à une fragilisation de leur état de santé, ce qui les rend plus dépendants et donc les expose à un risque de mortalité plus important (Llibre et al., 2014). Dans une étude chez des Yoruba le risque de décès était 1,75 fois plus important chez les sujets hypertendus non traités (Kaufman et al., 1996). Dans la cohorte tanzanienne, Paddick et al. soulignaient la forte prévalence des AVC (70%) chez les sujets tanzaniens atteints de DV pour expliquer la force du risque de mortalité observé dans cette population (Paddick et al., 2013). Ainsi, la mortalité observée dans la cohorte congolaise peut être le reflet du contexte socio-sanitaire dans lequel évoluent nos sujets. Cet aspect avait été souligné par Perkins et al. dans les travaux sur la mortalité associée à la démence pour expliquer la différence sur le risque de mortalité plus élevé chez les Yorubas d'Ibadan par rapport à ceux d'Indianapolis (Perkins et al., 2002). De plus, ayant inclus des cas prévalents, il est probable que nous ayons introduit un biais dans l'estimation de la survie. Si on admet que nos cas déments étaient à des stades plus avancés, il en résulte une surestimation de la mortalité et une sous-estimation de la durée de survie liées à la nature des cas inclus. La plupart des études impliquant des cas prévalents ont souligné ce biais et les études basées sur des cas incidents indiquent généralement de meilleurs taux de survie (Helmer et al., 2001; Guehne et al., 2005 ; Brodaty et al., 2012).

#### ➤ **Facteurs de risque**

Dans notre étude, chez le sujet âgé en général, l'âge au diagnostic, la vie en milieu urbain et le sexe masculin étaient associés à une augmentation du risque de mortalité.

L'âge est retrouvé comme facteur pronostique majeur de la survie. D'une manière générale, l'augmentation de l'âge est corrélée à un risque de décès accrue (Villarejo et al., 2011 ; Brodaty et al., 2012). Toutefois, on montre que quel que soit l'âge considéré, le risque de décès observé est plus important chez les sujets âgés déments (Villarejo et al., 2011 ; Koller et al., 2012). Dans la cohorte

congolaise, comparés à l'ensemble de la population, les déments étaient plus âgés ( $p < 0,001$ ). Cependant, lorsqu'on compare les déments entre eux (déments vivant vs déments décédés), aucune différence significative par rapport à l'âge n'a été retrouvée ( $p = 0,981$ ). L'effet de l'âge sur la mortalité chez les sujets déments est souvent observé chez les sujets moins âgés ( $\leq 75$  ans). Dans le cadre de la MA, on montre une réduction de la différence du risque de mortalité avec l'augmentation de l'âge (Todd et al., 2013). Les faibles effectifs dans les différentes classes d'âge ne nous ont pas permis d'explorer plus en détail le risque de mortalité associé à l'âge chez les déments.

En dehors de l'âge, la plupart des études ont rapporté le sexe masculin comme facteur de mauvais pronostic à la fois chez les déments et en population générale (Paddick et al., 2015). D'une manière générale, quel que soit le statut de la personne âgée, les sujets de sexe féminin présentent de meilleurs taux de survie ; bien que cette différence ne soit pas toujours significative (Rocca et al., 2014).

Chez les déments, bien que l'évolution de la maladie en termes d'incapacités fonctionnelles soit plus rapide chez les femmes ; les hommes décèdent plus rapidement (Gambassi et al., 1999 ; Sinforiani et al., 2010). L'âge au diagnostic de la maladie semble être un élément explicatif majeur. On observe des survies plus importantes avec un âge au diagnostic moins avancé (Guehne et al., 2005 ; Brodaty et al., 2012). Dans l'étude PAQUID, chez les sujets de 75 ans et plus, la durée médiane de survie était estimée à 7,3 ans chez les femmes et 4,5 ans chez les hommes. A 85 ans et plus, elle était de 4,4 ans chez les femmes et de 3,3 ans chez les hommes (Helmer et al., 2001). Comparé aux femmes, le risque de décès chez les hommes est augmenté de 1,4 dans une cohorte en population (Xie et al., 2008) à 2,05 dans une cohorte hospitalière (Heyman et al., 1996).

La différence de survie par rapport au sexe observée dans la démence, peut également être le reflet de la présence des comorbidités et de la survie plus importante observée chez les femmes en population.

- Les comorbidités : Les femmes ont moins de comorbidités que les hommes (ou des comorbidités moins létales que les hommes) (Gorelick et al., 2011). La présence de comorbidités étant associée à un risque de décès plus important (Sinforiani et al., 2010), les hommes seraient donc plus exposés ;
- La sélection naturelle : les femmes ont en général des durées de survie plus importantes que les hommes (Rocca et al., 2014).

Chez les sujets déments, nous avons observé que la sévérité de la maladie définie par la CDR était associée à un risque de mortalité. D'autres études sur le lien mortalité et démence ont également souligné une augmentation du risque de décès avec la sévérité de la maladie mesurée au diagnostic (Brodaty et al., 2012; Todd et al., 2013 ). La CDR est une échelle qui permet une mesure globale de l'atteinte de la maladie. Des valeurs élevées de CDR traduisent une atteinte marquée des capacités fonctionnelles et cognitives. Cette atteinte globale peut conduire à une aggravation de l'état de santé générale du sujet et donc au décès. Dans notre cohorte, plus de 70% des déments décédés avaient obtenu un score global de CDR à 2. Il est donc possible que nous ayons travaillé avec des sujets à des stades très avancés de la maladie et par conséquent présentant un risque de mortalité plus accru.



Cependant ces résultats sont à approfondir, d'autant plus que nous n'avons identifié aucun autre facteur impliqué dans la mortalité chez les déments. L'utilisation d'un score global au moyen d'une échelle comme dans le cas de la CDR, ne permet pas de définir les points critiques indiquant la progression de la maladie.

## **- Objectif 2**

### **➤ Incidence**

La démence est une pathologie chronique non curable dont l'issue finale est le décès. Dans ce contexte, la prévalence (le nombre de cas malades) est très fortement conditionnée par la vitesse d'apparition des nouveaux malades (l'incidence). Disposer des données d'incidence permet de mieux rendre compte de l'évolution de la maladie et donc de mieux adapter les politiques de prise en charge à mettre en place.

Le suivi sur 2 ans de la cohorte congolaise nous a permis d'estimer l'incidence brute de la démence à 15,79 pour 1000 PA. L'incidence standardisée à la population âgée d'Afrique subsaharienne était de 13,53 pour 1000 PA. L'augmentation de l'incidence était associée à l'âge ( $p=0,003$ ) et un faible engagement social du sujet ( $p=0,028$ ). Nos résultats sont en adéquation avec ceux retrouvés dans la littérature (Hendrie et al., 2001 ; Gureje et al., 2011; Prince et al., 2012).

Le taux d'incidence brut observé en population congolaise était du même ordre que ceux estimés pour les critères DMS-IV dans les pays à faible et moyen revenu d'Amérique latine et d'Asie (9,9 à 15,7 pour 1000 PA) (Prince et al., 2012) et ceux observés au Nigeria (Hendrie et al., 2001 ; Gureje et al., 2011). Bien que différents, ces résultats dans leur ensemble indiquent une progression du nombre de cas de démence en Afrique et mettent l'accent sur le phénomène de transition épidémiologique en cours dans les pays à faible et moyen revenu.

Comme pour la mortalité, il est difficile de comparer les valeurs d'incidence obtenues dans les différentes études du fait des différences méthodologiques. L'incidence de la démence repose à la fois sur la méthodologie utilisée mais aussi sur les caractéristiques propres à chaque population investiguée.

Sur le plan méthodologique :

- l'âge des sujets ;
- la population d'étude (générale ou hospitalière, taille de la population) ;
- la procédure et les critères diagnostiques ;
- le type de modèle statistique ;
- les facteurs pris en compte pour l'ajustement lors des analyses statistiques ;
- la durée du suivi.

sont autant de facteurs qui peuvent affecter le calcul de l'incidence. En effet, plus les sujets sont âgés plus le risque de développer une démence est important (Li et al., 2007 ; Rocca et al., 2011 ; Prince et

al., 2012). La différence dans la structure de l'âge entre les populations d'étude est souvent le facteur principal de la différence de l'incidence observée (Rocca et al., 2014).

S'agissant des caractéristiques propres à chaque cohorte :

- la structure d'âge des sujets ;
- les caractéristiques socio-cliniques (qui définissent la nature des expositions aux facteurs de risque) ;
- le profil génétique des sujets.

ont également une influence sur l'évolution et la caractérisation de la maladie dans la population.

Dans le cas de nos résultats, les différences observées avec les travaux du Nigeria et du 10/66 en Asie et Amérique Latine, dépendent principalement de la différence dans la procédure diagnostique et le temps de suivi. Notre durée de suivi était de 2 ans tandis que celles des autres travaux étaient comprises entre 3 et 5 ans. L'évolution de la démence est en générale progressive, plus la population est suivie longtemps, plus on peut observer les cas de démence. Concernant la procédure diagnostique la méthodologie en une phase avec un nombre restreint d'outils (diagnostic et dépistage) avait déjà été évoquée comme facteur favorisant la surestimation de l'incidence (Cf. page 60).

### ➤ Facteurs de risque

Comme dans les autres cohortes (Li et al., 2007 ; Gureje et al., 2011 ; Rocca et al., 2011 ; Prince et al., 2012), nous avons identifié une survenue plus importante des démences avec l'âge. En dehors de l'âge, l'incidence de la démence dans notre population était très fortement associée à une faible insertion sociale mesurée par la pratique de certaines activités communautaires (aller à l'église, être membre actif d'une association, avoir des responsabilités au sein de la famille ou du village ...). Ce facteur avait également été souligné par d'autres études sur l'incidence de la démence (Gureje et al., 2011 ; Foubert-Samier et al., 2014). Pour expliquer la différence des taux d'incidence des démences chez les yorubas, les auteurs de l'étude de 2011 (Gureje et al., 2011) indiquaient le faible engagement social des yorubas de la cohorte de 2001 (Hendrie et al., 2001) comme facteur principal. Le faible engagement social peut être le résultat d'une dégradation cognitive dont les effets sur le niveau fonctionnel de l'individu entravent ses activités quotidiennes réduisant ainsi la pratique de certaines activités et l'interaction avec le milieu extérieur (Foubert-Samier et al., 2014). A l'opposé, la pratique des activités sociales et/ou activités de loisirs permet une meilleure stimulation du cerveau ce qui favorise la conservation des fonctions cognitives et par conséquent aide à retarder la survenue de déclin cognitif (Fabrigoule et al., 1995 ; Le Goff et al., 2009).

D'autres facteurs comme le sexe féminin, le niveau d'éducation et les facteurs vasculaires n'ont pas été impliqués dans la survenue des démences dans notre population d'étude. En dehors du sexe féminin (Rocca et al., 2014) qui est souvent mentionné comme facteur de risque, les données sur les autres facteurs sont assez contradictoires. Dans la cohorte yorubas aucun effet du sexe sur l'incidence de la démence n'avait été souligné (Gureje et al., 2011). Pour les facteurs de risque cardiovasculaire,

il est probable que la mortalité fortement associée au facteur de risque cardiovasculaire observée dans cette population puisse avoir affecté le nombre de sujets déments incidents et présentant les événements cardiovasculaires. En outre nous ne pouvons exclure l'hypothèse d'un manque de puissance statistique ayant conduit à une sous-estimation des différentes associations. Le suivi sur un temps plus long de notre population nous permettra probablement de mieux analyser ces éléments.

D'une manière générale, qu'il s'agisse du risque de mortalité ou de l'incidence de la démence, il est important de prendre en considération les facteurs cardiovasculaires, nutritionnels et le statut de la personne âgée (fragilité et dépendance). Même si dans nos travaux nous n'avons pas approfondi les analyses de façon spécifique sur les effets des facteurs vasculaires, il n'en reste pas moins que des liens avec ces facteurs ont été observés dans d'autres populations (Gorelick et al., 2011; Brodaty et al., 2012 ; Todd et al., 2013; van de Vorst et al., 2016 ). Il est donc difficile d'admettre que ces mêmes facteurs ne produisent pas les mêmes effets dans cette population ; bien que nos premières analyses statistiques indiquent le contraire. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire et nutritionnel, la prévalence élevée de l'HTA, le lien entre le statut nutritionnel et le statut cognitif (Pilleron et al., 2015) observés dans notre population d'étude, sont des éléments qui méritent une attention particulière et qui ouvrent sur des possibilités de prévention. Il est donc fondamental de mettre en place des programmes basés sur la prévention et la prise en charge des pathologies vasculaires comme l'HTA : réduction de la consommation de sel, alimentation saine et équilibrée, pratique de l'exercice physique, contrôle de la tension artérielle et prise de traitement antihypertenseur. Ce type d'action permettra de limiter la survenue des troubles cognitifs (Honan, 2014) et des pathologies cardiovasculaires qui sont aujourd'hui un fardeau majeur pour l'Afrique et un facteur principal de risque des décès prématurés (Ntuli et al., 2015). Améliorer le statut nutritionnel des sujets âgés permettrait d'améliorer leur état de santé générale et réduire la fragilité associée. L'ensemble de ces considérations aboutirait à une amélioration de la qualité de vie du sujet âgé en général.

### ➤ **Forces et limites**

Pour mieux situer nos travaux dans leur contexte, il est important d'évoquer certains points qui permettront d'apporter des éclaircissements à la fois sur le plan méthodologique et sur la nature de nos enquêtes.

#### **- Population d'étude**

L'une des premières limites est la taille de la population d'étude. La taille de la population EPIDEMCA sur laquelle nous avons travaillé, avait été calculée sur la base d'une étude de prévalence et non pas dans le but d'une estimation de l'incidence. Cette situation pourrait avoir une influence sur l'estimation des données d'incidence mais aussi sur celle des facteurs de risque associés. En effet, si le

nombre de sujets investigués était trop faible pour l'estimation de l'incidence, la conséquence serait une sous-estimation des facteurs de risque et une surestimation du risque d'incidence. Concernant la mortalité, il est difficile d'inférer nos données à la population générale du fait de la nature de nos cas (prévalents) ; ce qui n'aurait pas été le cas si nous avions travaillé sur une cohorte de cas incidents qui présente l'avantage d'être composée d'individus à un même stade de la maladie. Compte tenu des faibles effectifs des différents groupes et aussi en fonction des zones (rural/ urbain), nous n'avons pas pu réaliser des analyses stratifiées plus approfondies par zone et en fonction du statut cognitif.

Outre la taille de la population, il nous faut également souligner la problématique des sujets perdus de vue. Il est difficile de mener une étude longitudinale sans perdre une partie de la population. Dans notre cas, la plupart des cas perdus de vue étaient des sujets de la zone rurale qui pour des raisons de santé ou du fait des activités agricoles sont obligés de se déplacer. Les écarts entre chacune des visites du suivi ont probablement contribué à augmenter ce risque. Un suivi sur des périodes plus courtes (tous les 6 mois ou 3 mois) aurait sans doute permis de réduire le taux des sujets perdus de vue. Seulement ce type de méthodologie implique une charge financière importante. De plus, travaillant avec des enquêteurs étudiants il se poserait un problème de disponibilité.

#### **- Contexte socioculturel**

Il est important de soulever le volet socioculturel pour rendre compte de certaines limites dans l'approche menée auprès des populations. L'environnement congolais dans lequel nous avons travaillé est très peu ou pas informé sur les démences. Bien que l'enquête sur la prévalence menée en amont ait permis une sensibilisation de la population, il nous a été assez difficile de fidéliser les individus aux travaux du suivi. La difficulté principale était que les sujets et leurs familles avaient du mal à se représenter réellement ce que sont les démences et de saisir le bien-fondé de tels travaux. Par exemple, il nous était difficile d'obtenir des informations dépassant le cadre du statut vital des personnes en déplacement ou absentes de leur domicile, car nous étions étrangers à la communauté. Pour remédier à cette situation, une sensibilisation de la population en collaboration avec les autorités locales avait été mise en place. Tous les cas d'hypertension artérielle observés au cours du suivi avaient bénéficié d'une prise en charge médicale (traitement de 2 à 3 mois) et orienté vers les structures hospitalières. De la même manière, les sujets bénéficiaient de certains médicaments (anti parasitaires, antalgiques et anti-palustres) et les enfants rencontrés dans les différentes concessions visitées étaient systématiquement déparasités. Toutes ces mesures ont permis d'améliorer l'adhésion de la population.

#### **➤ Perspectives**

La démence est une pathologie multifactorielle soumise à une variabilité interindividuelle très importante. Concernant la progression de la maladie, dans l'état des connaissances actuelles, le

pronostic de la maladie en termes de décès et d'évolution (déterminant de l'incidence) reste difficile à définir.

Dans un premier temps, il serait intéressant de se pencher sur l'estimation de la mortalité et de l'incidence sur une période de suivi plus longue. Dans le cadre de la cohorte EPIDEMCA-FU, il est prévu d'exploiter les données du suivi à 3 ans de la population urbaine. Cette nouvelle étude pourrait ouvrir des pistes sur des aspects complémentaires à ceux que nous avons pu relever dans les travaux présentés dans cette thèse. Dans le cadre ces travaux, il est également prévu de réaliser des travaux complémentaires incluant des analyses génétiques.

Dans un deuxième temps, il serait approprié de conduire des études longitudinales multicentriques (avec des outils et des méthodologies identiques) impliquant différents pays de l'Afrique subsaharienne. Les études multicentriques sont intéressantes car elles permettent d'étudier une population non seulement plus importante mais aussi plus diversifiée ; ce qui faciliterait la généralisation des résultats à la sous-région.

Dans le cadre de futurs travaux, il serait particulièrement intéressant d'analyser de manière plus approfondie certains événements comme l'évolution des capacités fonctionnelles, les troubles du comportement ou encore la stigmatisation qui ont un réel impact sur la vie du patient et de son entourage. Cela permettrait de définir de façon simple le profil des sujets à risque de mortalité ou de démence dans ces populations où les facteurs de la mortalité des sujets adultes sont peu connus et ceux associés à la démence encore moins.

## VII- Conclusion

La spécificité de nos travaux est qu'ils éclairent sur la situation des démences en Afrique subsaharienne. Pour bâtir des politiques de préventions efficaces, il est important de disposer d'une bonne connaissance sur l'évolution (incidence) et le pronostic (survie/mortalité) de la pathologie mais également tenir compte des facteurs associés (facteurs de risque et protecteur). En ce sens nos travaux trouvent un intérêt car ils apportent des éléments de réponse à la fois sur l'état des autres indicateurs épidémiologiques (incidence et mortalité) mais également sur les facteurs qui pourraient influencer la présence de cette pathologie dans ces populations (facteurs de risque). L'identification de facteurs de risque modifiables comme l'insertion sociale, ici, ouvre une voie à des possibilités de mise en place de stratégies préventives axées sur la création de structures destinées aux loisirs pour les sujets âgés. Cependant, la diversité des populations et des facteurs d'exposition, impose que d'autres travaux du genre soient menés sur le continent. Cela aiderait à mieux définir de nouvelles hypothèses concernant l'épidémiologie des démences en Afrique et donc des politiques de prévention plus adaptées. Cette thèse pourrait ainsi servir à informer les décideurs et le grand public.

Toutefois, il est difficile de généraliser nos résultats à la population africaine dans sa globalité, car il s'agit d'un continent vaste avec des spécificités pour chaque population, bien que les pratiques culturelles et modes de vie soient assez proches. Il est donc important de continuer à mobiliser sur cette pathologie au niveau du continent afin de permettre la mise en place des programmes d'études multicentriques (utilisant des méthodologies identiques), permettant de comparer les données entre différents pays.

Les données de nos travaux soulignent que l'Afrique doit aujourd'hui faire face au fléau de la démence. Il est donc impératif que les politiques de santé mises en place dans la prise en charge des personnes âgées puissent intégrer le volet troubles cognitifs/démences à la fois en terme de formation et de sensibilisation du personnel de santé mais aussi de la population dans son ensemble.

## Références

- Aboyans V., Lacroix P., Laskar M. Systolic pressure, a powerful marker of the risk of obliterating artery disease of the lower limbs. *Presse Médicale Paris Fr.*1983.2004; 33:1090–1092.
- Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., Diehm C., et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.*2012; 126:2890–2909.
- Aggarwal N.T., Bienias J.L., Bennett D.A., Wilson R.S., Morris M.C., Schneider J.A., et al. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology.*2006; 26:140–146.
- Akomolafe A., Beiser A., Meigs J.B., Au R., Green R.C., Farrer L.A., et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch. Neurol.*2006; 63:1551–1555.
- Albanese E., Dangour A.D., Uauy R., Acosta D., Guerra M., Guerra S.S.G., et al. Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China, and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Am. J. Clin. Nutr.*2009; 90:392–400.
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*2011; 7:270–279.
- Almeida O.P., Hulse G.K., Lawrence D., Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addict. Abingdon Engl.*2002; 97:15–28.
- Alonso A., Jacobs Jr., Menotti D.R., Nissinen A., Dontas A., Kafatos A., et al. Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *Neurol. Sci.*2009; 280:79–83.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Medical Association; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revised. Washington, DC: American Medical Association; 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. 5th edition. Washington, D.C: American Medical Association; 2013
- Anastasiou C.A., Yannakoulia M., Scarmeas N. Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. *J. Alzheimers Dis.*2014; 42:71–80.

Andersen K., Launer L.J., Dewey M.E., Letenneur L., Ott A., Copeland J.R.M., et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia The EURODEM Studies. *Neurology*.1999; 53:1992–1992.

Anstey K.J., Lipnicki D.M., and Low L.-F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*.2008; 16:343–354.

Anstey K.J., Mack H.A. and Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*.2009; 17:542–555.

Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., and Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *J. Int. Assoc.*2011; 12:426–437.

Anttila T., Helkala E.-L., Viitanen M., Kåreholt I., Fratiglioni L., Winblad B., et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ*.2004; 329: 539-546

Aras S., Tek I., Varli M., Yalcin A., Cengiz O.K., Atmis V., et al. Plasma viscosity: is a biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia? *Am. J. Alzheimers Dis*.2013; 28:62–68.

Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., and Mathiesen E.B. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results: a 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromso Study. *Acta Neurol. Scand*.2010; Suppl. 23–29.

Auriacombe S., Amarenco P., Baron J.-C., Ceccaldi M., Dartigues J.-F., Lehericy S., et al. Mise au point sur les démences vasculaires.*Neurol*.2008; 164:22–41.

Bagyinszky E., Youn Y.C., An S.S.A., and Kim S. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging*.2014; 9:535–551.

Barberger-Gateau P., Raffaitin C., Letenneur L., Berr C., Tzourio C., Dartigues J.F., et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*.2007; 69:1921–1930.

Barnes D.E. and Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*.2011; 10:819–828.

Böhm M., Schumacher H., Leong D., Mancina G., Unger T., Schmieder R., et al. Systolic Blood Pressure Variation and Mean Heart Rate Is Associated With Cognitive Dysfunction in Patients With High Cardiovascular Risk. *Hypertension*.2015; 65:651-661.

Braak H., and Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*.1991; 82:239–259.

Bradshaw D., Nannan N., Groenewald P. et al. Provincial mortality in South Africa, 2000-priority-setting for now and a benchmark for the future. *S Afr Med J*.2005; 95:496–503.

Brann D.W., Dhandapani K., Wakade C., Mahesh V.B., and Khan M.M. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: Basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*.2007; 72: 381–405.



Breteler M.M., Claus J.J., Grobbee D.E., and Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*.1994; 308:1604–1608.

Brodaty H., Seeher K., and Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int. Psychogeriatr*.2012; 24:1034–1045.

Broe G.A., Creasey H., Jorm A.F., Bennett H.P., Casey B., Waite L.M., et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust. N. Z. J.Public Health*.1998; 22:621–623.

Brun A. The neuropathology of vascular dementia. In *Cerebrovascular Disease and Dementia: Pathology, Neuropsychiatry and Management*.2000; 69–76.

Brust J.C.M. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*.2010; 7:1540–1557.

Caamaño-Isorna F., Corral M., Montes-Martínez A., and Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*.2006; 26:226–232.

Cárdenas A.M., Ardiles A.O., Barraza N., Baéz-Matus X., and Caviedes P. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch. Med*.2012; 43:645–654.

Charlson F.J., Baxter A.J., Dua T., Degenhardt L., Whiteford H.A., and Vos T. Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiol Psychiatr Sci*.2015; 24:121–40.

Chen CH., Mizuno T., Elston R., Kariuki MM., Hall K., Unverzagt F., et al. A comparative study to screen dementia and APOE genotypes in an ageing East African population. *Neurobiology of Aging*. 2010 ; 31:732–740.

Chêne G., Beiser A., Au R., Preis S.R., Wolf P.A., Dufouil C., et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc*.2014; 11:310-320.

Chui H. Neuropathology lessons in vascular dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*.2005; 19:45–52.

Chui H.C., Victoroff J.I., Margolin D., Jagust W., Shankle R., and Katzman R.Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*.1992; 42:473–480.

Cobb J.L., Wolf P.A., Au R., White R., and D'Agostino R.B. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study.*Neurology*.1995; 45:1707–1712.

Cox D. R. Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society.Series B*.1972, 34:187–220.

Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ. Res*.2015; 116: 1509–1526.

Cummings J.L., Dubois B., Molinuevo J.L., and Scheltens P. International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med. Clin. North Am*.2013; 97:363–368.

DeKoning L., and Anand S.S. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *Vasc. Med. Lond. Engl*.2004; 9:145–146.

- Deng J., Zhou D.H.D., Li J., Wang Y.J., Gao C., and Chen M. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. *Clin. Neurol. Neurosurg.*2006; 108:378–383.
- Désesquelles A., Demuru E., Salvatore M.A., Pappagallo M., Frova L., Meslé F., et al. Mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and dementias in France and Italy: a comparison using the multiple cause-of-death approach. *J. Aging Health.*2014; 26:283–315.
- Desormais I., Aboyans V., Guerchet M., Ndamba-Bandzouzi B., Mbelesso P., Dantoine T., et al. Prevalence of peripheral artery disease in the elderly population in urban and rural areas of Central Africa: the EPIDEMCA study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*2014; 22:1462-1467.
- Devore E.E., Grodstein F., Van Rooij F.J.A., Hofman A., Rosner B., Stampfer M.J., et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am. J. Clin. Nutr.*2009; 90:170–176.
- Dickson D.W. Neuropathology of Alzheimer's disease and other dementias. *Clin. Geriatr. Med.*2001; 17:209–228.
- Domínguez R.O., Marschoff E.R., González S.E., Repetto M.G., and Serra J.A. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*2012; 98:68–74.
- Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P., et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.*2010; 9:1118–1127.
- Dufouil C., Tzourio C., Brayne C., Berr C., Amouyel P., and Alpérovitch A. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. *Epidemiol. Camb. Mass.*2000; 11:280–284.
- Duron E., and Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch. Cardiovasc. Dis.*2008; 101:181–189.
- Duyckaerts C. Nosology of dementias: the neuropathologist's point of view. *Neurol.*2006; 162:921–928.
- Edelstein S.L., Kritz-Silverstein D., and Barrett-Connor E. Prospective association of smoking and alcohol use with cognitive function in an elderly cohort. *J. Womens Health Off. Publ. Soc. Adv. Womens Health.*1998; 7:1271–1281.
- Elias P.K., Elias M.F., D'Agostino R.B., Silbershatz H., and Wolf P.A. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am. J. Epidemiol.*1999; 150:580–589.
- El Tallawy H.N., Farghly W.M.A., Shehata G.A., Rageh T.A., Hakeem N.A., Abo-Elfetoh N., et al. Prevalence of dementia in Al Kharga District, New Valley Governorate, Egypt. *Neuroepidemiology.*2012; 38:130–137.
- Elwood P.C., Gallacher J.E., Hopkinson C.A., Pickering J., Rabbitt P., Stollery B., et al. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. *J. Epidemiol. Community Health.*1999; 53:9–14.
- Fan L.-Y., Sun Y., Lee H.-J., Yang S.-C., Chen T.-F., Lin K.-N., Lin, et al. Marital Status, Lifestyle and Dementia: A Nationwide Survey in Taiwan. *PloS One.*2015; 10:139-154.

Farrag A., Farwiz H.M., Khedr E.H., Mahfouz R.M., and Omran S.M. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders: Assiut-Upper Egypt study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1998; 9:323–328.

Fekadu A., Medhin G., Kebede D., Alem A., Prince M., Hanlon C., et al. Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry.* 2015; 206:289–96.

Fine J.P. and Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Biometrics*; 1999.

Féart C., Samieri C., and Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010; 13:14–18.

Féart C., Samieri C., Allès B., and Barberger-Gateau P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proc. Nutr. Soc.* 2013; 72:140–152.

Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L., Kawas C.H., and Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 2005; 229–230: 43–49.

Van der Flier W.M., and Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 2–7.

Foley D.J., Brock D.B., and Lanska D.J. Trends in dementia mortality from two National Mortality Followback Surveys. *Neurology.* 2003; 60:709–711.

Folstein M.F., Folstein S.E., and McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr.* 1975; 12:189–198.

Ford A.H., and Almeida O.P. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 29:133–149.

Foubert-Samier A., Le Goff M., Helmer C., Pérès K., Orgogozo J-M., Barberger-Gateau P., et al. Change in leisure and social activities and risk of dementia in elderly cohort. *J Nutr Health Aging.* 2014; 10:876–82.

Gabelle A., and Lehmann S. Les biomarqueurs du LCR et du plasma : utilisation diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. 2013; 65–72.

Gaimard M., and Libali B. Vieillesse et conditions de vie des personnes âgées en République du Congo Vieillesse de la population dans les pays du Sud. Actes du colloque internationale de Meknès. Maroc 17-19 mars 2011.

Gambassi G., Lapane K.L., Landi F., Sgadari A., Mor V., Bernabie R. Gender differences in the relation between comorbidity and mortality of patients with Alzheimer's disease. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology (SAGE) Study Group. *Neurology.* 1999; 53:508–516.

Ganguli M., Vander Bilt J., Saxton J.A., Shen C., Dodge H.H. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology.* 2005; 65:1210–1217.

Gao S., Hendrie H.C., Hall K.S., and Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*.1998; 55:809–815.

Gatz M., Reynolds C.A, and Fratiglioni L. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry*.2006; 63:168–174.

Gauthier S. and Ferris S. Outcome measures for probable vascular dementia and Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Int. J. Clin. Pract*.2001; 120:29–39.

Golaz V., Nowik L., Sajoux M. L'Afrique, un continent jeune face au défi du vieillissement; 2012.

Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M, Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*.2011; 42:2672-713.

Grober E., Buschke H., Crystal H., Bang S., Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*.1988; 38:900–903.

Guerchet M., Houinato D., Paraiso M.N., Von Ahsen N., Nubukpo P., Otto M. et al. Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*.2009; 27:34–41.

Guerchet M., M'Belesso P., Mouanga A.M., Bandzouzi B., Tabo A., Houinato D.S. et al. Prevalence of dementia in elderly living in two cities of central Africa: The EDAC survey. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*.2010; 30:261–268.

Guerchet M., Aboyans V., Nubukpo P., Lacroix P., Clément J-P., Preux P-M. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis*.2011; 216:251–257.

Guerchet M., Mouanga A.M., M'belesso P., Tabo A., Bandzouzi B., Paraiso M.N. et al. Factors associated with dementia among elderly people living in two cities in Central Africa: The EDAC multicenter study. *J. Alzheimers Dis*.2012; 29:15–24.

Guerchet M., Bandzouzi B., Mbelesso P., Clément J-p., Dartigues J-F., and Preux P-M Prevalence of Dementia in two countries of Central Africa: Comparison of rural and urban areas in the EPIDEMCA study. *Neuroepidemiology*.2013a; 41,p253.

Guerchet M., Mbelesso P., Mouanga A.M., Tabo A., Bandzouzi B., Clément J-P. et al. Association between a low ankle-brachial index and dementia in a general elderly population in Central Africa (Epidemiology of Dementia in Central Africa Study). *J. Am. Geriatr. Soc*.2013b; 61:1135–1140.

Guerchet M., Mbelesso P., Ndamba-Bandzouzi B., Pilleron S., Desormais I., Lacroix P., et al. Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA): protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. *SpringerPlus*.2014; 3:338.

Gureje O., Ogunniyi A., Kola L., and Abiona T. Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging. *J. Am. Geriatr. Soc*.2011; 59:869–874.

Gureje O., Ogunniyi A., Kola L., Abiona T. Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging. *J. Am. Geriatr. Soc*.2011b; 59:869–874.

- Haan M.N., Shemanski L., Jagust W.J., Manolio T.A., Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA*.1999; 282:40–46.
- Hachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E., Du Boulay G.H., McAllister V.L., Marshall J., et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neurol*.1975; 32:632–637.
- Hanon O. Hypertension artérielle et démences. *Ann. Cardiol. Angéiologie*.2014; 63: 204–208.
- Hayden K.M., Zandi P.P., Lyketsos C.G., Khachaturian A.S., Bastian L.A., Charoonruk G. et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*.2006; 20:93–100.
- Hebert L.E., Scherr P.A., McCann J.J., Beckett L.A., Evans D.A. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am. J. Epidemiol*.2001; 153:132–136.
- Helmer C. Dementia and marital status at midlife and late life. *BMJ*.2009; 339:1690.
- Hendrie H.C., Osuntokun B.O., Hall K.S., Ogunniyi A.O., Hui S.L., Unverzagt F.W., Gureje O. et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am. J. Psychiatry*.1995; 152:1485–1492.
- Hendrie H.C., Ogunniyi A., Hall K.S., Baiyewu O., Unverzagt F.W., Gureje O., et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis. *JAMA*.2001; 285, 739–747.
- Hendrie H.C., Murrell J., Baiyewu O., Lane K.A., Purnell C., Ogunniyi A. et al. APOE ε4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. *Int. Psychogeriatr*.2014; 26:977–985.
- Heyman A., Peterson B., Fillenbaum G., Pieper C. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*.1996; 4:656-60.
- Ho Y.S., Yang X., Yeung S.C., Chiu K., Lau C.F., Tsang A.W.T. et al. Cigarette smoking accelerated brain aging and induced pre-Alzheimer-like neuropathology in rats. *PloS One*.2012; 7: 36752.
- Hughes T.M, Sink K.M. Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *Am J Hypertens*.2016; 29:149-57.
- Ineichen B. The epidemiology of dementia in Africa: a review. *Soc. Sci. Med*.2000; 50: 1673–1677.
- Isaacs B., Kennie A.T. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci*.1973; 123:467–470.
- Jagger C., Andersen K., Breteler M.M., Copeland J.R., Helmer C., Baldereschi M. et al. Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*.2000; 54:16–20.
- Jorm A.F. and Jolley D. The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology*.1998; 51: 728–733.
- Juan D., Zhou D.H.D., Li J., Wang J.Y.J., Gao C., Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur. J. Neurol. Soc*.2004; 11: 277–282.

Kalmijn S., Van Boxtel M.P.J., Ocké M., Verschuren W.M.M., Kromhout D., and Launer L.J. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*.2004; 62:275–280.

Karp A., Kåreholt I., Qiu C., Bellander T., Winblad B., Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am. J. Epidemiol*.2004; 159:175–183.

Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*.1993; 43:13–20.

Kay D.W., Forster D.P., Newens A.J. Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. Follow-up after 8-12 years. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci*.2000; 177:156–162.

Kennelly S.P., Lawlor B.A., and Kenny R.A. Blood pressure and dementia: a comprehensive review. *Ther. Adv. Neurol. Disord*.2009; 2:241–260.

Kivipelto M., Ngandu T., Laatikainen T., Winblad B., Soininen H., Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*.2006; 5:735–741.

Kloppenborg R.P., Van den Berg E., Kappelle L.J., Biessels G.J. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur. J. Pharmacol*.2008; 585:97–108.

Kramer A.F., and Erickson, K.I. Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: human interventions. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc*.2007; 3:45–51.

Koller D., Kaduszkiewicz H., van den Bussche H., Eisele M., Wiese B., Glaeske G. et al. Survival in patients with incident dementia compared with a control group: a five-year followup. *Int Psychogeriatr*.2012; 24:1522-30.

Laake K., and Oeksengaard AR. D-cycloserine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*.2002; 2:CD003153.

Lacoste L., and TriavalleC. Ecehelle de d'évaluation de la dépression en consultation gériatologique.*Neurologie Psychiatrique Gériatrie* (2005) Masson.

Llibre Jde. J., López A.M., Valhuerdi A., Guerra M., Llibre-Guerra J.J., Sánchez Y.Y., et al. Frailty, dependency and mortality predictors in a cohort of Cuban older adults, 2003-2011.*MEDICC Rev*.2014; 16:24-30.

Lambert J.C., Ibrahim-Verbaas C.A., Harold D., Naj A.C., Sims R., Bellenguez C. et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat. Genet*.2013; 45:1452–1458.

Lambert M.A., Bickel H., Prince M., Fratiglioni L., Von Strauss E., Frydecka D. et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur. J. Neurol. Soc*.2014; 21:563–569.

- Launer L.J., Andersen K., Dewey M.E., Letenneur L., Ott A., Amaducci L.A. et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*.1999; 52:78–84.
- Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*.1969; 9:179–186.
- Le Goff M., Helmer C., Foubert-Samier A., Cowppli-Bony P., Berr C., and Dartigues JF. Activities in retired people and the risk of dementia. *C R Biol*.2009; 332:378-84.
- Letenneur L., Gilleron V., Commenges D., Helmer C., Orgogozo J.M., and Dartigues J.F. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.1999; 66:177–183.
- Li L., Cao D., Desmond R., Rahman A., Lah J.J., Levey A.I. et al. Cognitive performance and plasma levels of homocysteine, vitamin B 12, folate and lipids in patients with Alzheimer disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*.2008; 26:384–390.
- Li R., Cui J., and Shen Y. Brain sex matters: estrogen in cognition and Alzheimer's disease. *Mol. Cell. Endocrinol*.2014; 389:13–21.
- Liu C.C., Liu C.C., Kanekiyo T., Xu H., and Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat. Rev. Neurol*.2013; 9:106–118.
- Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., and Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*.2005; 294:466–472.
- Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L., Andersen K., Di Carlo A., Breteler M.M. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*.2000; 54:4–9.
- Lobo E., Dufouil C., Marcos G., Quetglas B., Saz P., Guallar E. et al. Is there an association between low-to-moderate alcohol consumption and risk of cognitive decline? *Am. J. Epidemiol*.2010; 172: 708–716.
- Longdon A.R., Paddick S.M., Kisoli A., Dotchin C., Gray W.K., Dewhurst F. et al. The prevalence of dementia in rural Tanzania: a cross-sectional community-based study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.2013; 28:728–737.
- Luchsinger J.A., Tang M.-X., Siddiqui M., Shea S., Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J. Am. Geriatr. Soc*.2004; 52:540–546.
- Luchsinger J.A., Patel B., Tang M.-X., Schupf N., Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch. Neurol*.2007; 64:392–398.
- Masellis M., Sherborn K., Neto P., Sadovnick D.A., Hsiung G.-Y.R., Black S.E., et al. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Ther*.2013; 5:7.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*.1984; 34: 939–944.

Mehlig K., Skoog I., Guo X., Schütze M., Gustafson D., Waern M. et al. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg. *Am. J. Epidemiol.*2008; 167:684–691.

Michel B-F., Geda Y., Becker H., Petersen R. Repérer le Mild Cognitive Impairment : Prédicatif de la maladie d'Alzheimer ? *Concours Méd Paris.*2007; 129:65-73.

Mielke M., Vemuri P., and Rocca W. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin. Epidemiol.*2014; 6:37-48.

Mielke M.M., Rosenberg P.B., Tschanz J., Cook L., Corcoran C., Hayden K.M., et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology.*2007; 69, 1850–1858.

Mikol J., and Vallat-Decouvelaere A.V. Vascular dementia. *Ann. Pathol.*2000; 20:470–478.

Ministère de la santé, des affaires sociales et de la famille (MSASF). Rapport d'évaluation du système national d'information sanitaire.Brazzaville.2008.

Mitchell S.L., Teno J.M., Kiely D.K., Shaffer M.L., Jones R.N., Prigerson H.G., et al. The clinical course of advanced dementia. *N. Engl. J. Med.*2009; 361:1529–1538.

Monnig M.A., Tonigan J.S., Yeo R.A., Thoma R.J., McCrady B.S. White matter volume in alcohol use disorders: a meta-analysis. *Addict. Biol.*2013; 18:581–592.

Moreno-Gonzalez I., Estrada L.D., Sanchez-Mejias E., Soto C. Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat. Commun.*2013; 4:1495.

Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C., Bienias J.L., Wilson R.S. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch. Neurol.*2005; 62:1849–1853.

Mukamal K.J., Kuller L.H., Fitzpatrick A.L., Longstreth W.T., Mittleman M.A., Siscovick D.S. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults.*JAMA.*2003; 289:1405–1413.

Murphy A.J., Guyre P.M. Pioli P.A. Estradiol suppresses NF-κB activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. *Immunol.*2010; 184:5029–5037.

Mushi D., Rongai A., Paddick S.-M., Dotchin C., Mtuya C., Walker R. Social representation and practices related to dementia in Hai District of Tanzania. *BMC Public Health.*2014; 14: 260-265.

Musicco M., Palmer K., Salamone G., Lupo F., Perri R., Mosti S. et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. *J. Neurol.* 2009; 256:1288–1295.

Ndamba-Bandzouzi B., Nubukpo P., Mouanga A., Mbelesso P., Tognidé M., Tabo A., et al. Violence and witchcraft accusations against older people in Central and Western Africa: toward a new status for the older individuals? *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*2014; 29:546–547.

Neafsey E.J., and Collins M.A. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr.Dis. Treat.*2011; 7:465–484.



Naseer M., Forssell H., Fagerström C. Malnutrition, functional ability and mortality among older people aged  $\geq 60$  years: a 7-year longitudinal study. *Eur J Clin Nutr.* 2015. doi: 10.1038/ejcn.2015.196.

National Research Council, «Report», in National Research Council, *Aging in Sub-Saharan Africa: Recommendations for Furthering Research.* 2006. pp. 9-51.

Newman A.B., Siscovick D.S., Manolio T.A., Polak J., Fried L.P., Borhani N.O. et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993; 88:837–845.

Nicolas G., Charbonnier C., Wallon D., Quenez O., Bellenguez C., Grenier-Boley B. et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry.* 2015

Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14:487.

Ntuli S.T., Maimela E., Alberts M., Choma S., Dikotope S. Prevalence and associated risk factors of hypertension amongst adults in a rural community of Limpopo Province, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2015; 7: 847.

Nyenhuis D.L., Gorelick P.B. Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46:1437–1448.

Ochayi B., and Thacher T.D. Risk factors for dementia in central Nigeria. *Aging Ment. Health.* 2006; 10:616–620.

Ogunniyi A., Hall K.S., Gureje O., Baiyewu O., Gao S., Unverzagt F.W. et al. Risk factors for incident Alzheimer's disease in African Americans and Yoruba. *Metab. Brain Dis.* 2006; 21:235–240.

Ogunniyi A., Lane K.A., Baiyewu O., Gao S., Gureje O., Unverzagt F.W. et al. Hypertension and incident dementia in community-dwelling elderly Yoruba Nigerians. *Acta Neurol. Scand.* 2011a; 124:396–402.

Ogunniyi A., Gao S., Unverzagt F.W., Baiyewu O., Gureje O., Nguyen J.T. et al. Weight loss and incident dementia in elderly Yoruba Nigerians: a 10-year follow-up study. *Int. Psychogeriatr.* 2011b; 23:387–394.

Olayinka O., Mbuyi N.N. Epidemiology of Dementia among the Elderly in Sub-Saharan Africa. *Alzheimer's Dis.* 2014; 2014:1-15.

O'Leary F., Allman-Farinelli M., and Samman S. Vitamin B<sub>12</sub> status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br. J. Nutr.* 2012; 108:1948–1961.

Organisation mondiale de la santé. CIM-10/ICD-10, Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Paris: Masson. 1994. Paris.

Organisation mondiale de la santé (2015). OMS Diabète, Aide-mémoire N°312.

Organisation mondiale de la santé, Association Mondiale de Psychiatrie. (2002). Stigmatisation, discrimination et troubles mentaux chez les personnes âgées.

Paddick S.-M., Longdon A.R., Kisoli A., Dotchin C., Gray W.K., Dewhurst F. et al. Dementia prevalence estimates in sub-Saharan Africa: comparison of two diagnostic criteria. *Global Health Action.* 2013; 6:19646.

- Paddick, S.-M., Kisoli, A., Dotchin, C.L., Gray, W.K., Chaote, P., Longdon, A., Walker, R.W. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing*.2015; 44:636-641
- Panza F., Frisardi V., Capurso C., D’Introno A., Colacicco A.M., Imbimbo B.P., Santamato A. et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am. J. Geriatr. Psychiatry*.2010; 18:98–116.
- Panza F., Frisardi V., Seripa D., Logroscino G., Santamato A., Imbimbo B.P. et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.2012; 27:1218–1238.
- Paraïso M.N., Guerchet M., Saizonou J., Cowppli-Bony P., Mouanga A.M., Nubukpo P. et al. Prevalence of dementia among elderly people living in cotonou, an urban area of benin (West Africa). *Neuroepidemiology*.2011; 36:245–251.
- Park J.E., Lee J.-Y., Suh G.-H., Kim B.-S., and Cho M.J. Mortality rates and predictors in community-dwelling elderly individuals with cognitive impairment: an eight-year follow-up after initial assessment. *Int. Psychogeriatr*.2014; 26:1295–1304.
- Pasternak R.C., Criqui M.H., Benjamin E.J., Fowkes F.G.R., Isselbacher E.M., McCullough P.A., et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*.2004; 109:2605–2612.
- Perkins A.J., Hui S.L., Ogunniyi A., Gureje O., Baiyewu O., Unverzagt F.W., et al. Risk of mortality for dementia in a developing country: the Yoruba in Nigeria. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.2002; 17:566–573.
- Persson G., and Skoog, I. A Prospective Population Study of Psychosocial Risk Factors for Late Onset Dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.1996; 11:15–22.
- Peters R., Peters J., Warner J., Beckett N., and Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008; 37:505–512.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Intern. Med*.2004; 256:183–194.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., and Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol*.1999; 56:303–308.
- Phillips N.A., Mate-Kole C.C., and Kirby R.L. Neuropsychological function in peripheral vascular disease amputee patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil*.1993; 74:1309–1314.
- Pierucci-Lagha A., and Derouesné C. Alcoholism and aging. 2. Alcoholic dementia or alcoholic cognitive impairment?. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil*.2003; 1:237–249.
- Pilleron S., Clément J.-P., Ndamba-Bandzouzi B., Mbelesso P., Dartigues J.-F., Preux P.-M. et al. Is dependent personality disorder associated with mild cognitive impairment and dementia in Central Africa? A result from the EPIDEMCA programme. *Int. Psychogeriatr*.2014; 1:1–10.
- Pilleron S., Guerchet M., Ndamba-Bandzouzi B., Mbelesso P., Dartigues J.-F., Preux P.-M., et al. Association between Stressful Life Events and Cognitive Disorders in Central Africa: Results from the EPIDEMCA Program. *Neuroepidemiology*.2015a; 44:99–107.

Pilleron S., Desport J.-C., Jésus P., Mbelesso P., Ndamba-Bandzouzi B., Dartigues J.-F., et al. Diet, Alcohol Consumption and Cognitive Disorders in Central Africa: A Study from the EPIDEMCA Program. *J. Nutr. Health Aging*.2015b; 19:657–667.

Pilleron S., Jésus P., Desport J.-C., Mbelesso P., Ndamba-Bandzouzi B., Clément J.-P., et al. Association between mild cognitive impairment and dementia and undernutrition among elderly people in Central Africa: some results from the EPIDEMCA (Epidemiology of Dementia in Central Africa) programme. *Br. J. Nutr.*2015c; 114:306-315.

Pison G. (2009). Le vieillissement démographique sera plus rapide au Sud qu'au Nord.

Pletnikova O., Rudow G.L., Hyde T.M., Kleinman J.E., Ali, Bharadwaj S.Z., Gangadeen R., et al. Alzheimer Lesions in the Autopsied Brains of People 30 to 50 Years of Age. *Neurol.*2015; 28, 144–152.

Price J.F., McDowell S., Whiteman M.C., Deary I.J., Stewart M.C., Fowkes F.G.R. Ankle brachial index as a predictor of cognitive impairment in the general population: ten-year follow-up of the Edinburgh Artery Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*2006; 54:763–769.

Prince M. Epidemiology of dementia. *Psychiatry*.2007; 6:488–490.

Prince M., Jackson j., Ferri Cleusa P., Sousa R., Albanese E., Ribeiro Wagner S. et al. World Alzheimer's Disease report : The Global Prevalence of Dementia Alzheimer's Disease International. [Internet].London: Alzheimer's Disease International; 2009. p 7.Available from: [http://www.alz.co.uk/the\\_global\\_impact\\_of\\_dementia\\_and\\_Alzheimer's\\_Disease](http://www.alz.co.uk/the_global_impact_of_dementia_and_Alzheimer's_Disease).

Prince M., Guerchet M., and Prina M., Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050 [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; october.2013 .p 7. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia.2013.pdf>

Prince M., and Wimo A. World Alzheimer Report: The Global economic impact of Dementia [Internet].London:Alzheimer'sDiseaseInternational .september.2010.p5. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.pdf>

Prince M., Bryce R., and Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. [Internet].London:Alzheimer'sDiseaseInternational .september.2011.p7. Available from:<http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011ExecutiveSummary.pdf>

Prince M., Albanese E., Guerchet M., Prina M., World Alzheimer Report 2014:Dementia and Risk Reduction an analysis of protective and modifiable factors. [Internet].London: Alzheimer's DiseaseInternational .september.2014.p66. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>

Prince M., Wimo A., Guerchet M., Ali G-C., Wu Y-T., and Prina M. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: an analyse of prevalenc, incidence and cost trends. [Internet].London: Alzheimer's DiseaseInternational.August.2015.pp 10-36Available from:<http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>

Prince M., Albanese E., Guerchet M., and Prina M. Nutrition and Dementia [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2014 Feb p. 88. Available from: <http://www.alz.co.uk/nutrition-report>.

- Prince M., Cullen M., and Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology*.1994; 44:97–104.
- Prince M., Acosta D., Chiu H., Scazufca M., and Varghese M. 10/66 Dementia Research Group. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet* 1.2003; 361:909–917.
- Prince M., Acosta D., Ferri C.P., Guerra M., Huang Y., Rodriguez J.J.L., Salas, and A., et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*.2012; 380:50–58.
- Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., and Ferri C.P. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*.2013a; 9:63–75.
- Prince M., Guerchet M., and Prina M. The Global Impact of Dementia.2013b.
- Prince M., Albanese E., Guerchet, M., and Prima M. Nutrition and Dementia: a review of available research.2014.
- Prince M.J., de Rodriguez J.L., Noriega L., Lopez A., Acosta D., Albanese E., et al. The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health*.2008; 8:219.
- Profenno L.A., Porsteinsson A.P., Faraone S.V. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry*.2010; 67:505–512.
- Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*.2005; 4:487–499.
- Qiu C., De Ronchi D., and Fratiglioni L.The epidemiology of the dementias: an update. *Psychiatry*.2007; 20:380–385.
- Qiu C., Xu W., and Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention. *Alzheimers Dis*.2010a; 20:689–697.
- Rafnsson S.B., Deary I.J., and Fowkes F.G.R. Peripheral arterial disease and cognitive function. *Vasc. Med*.2009; 14:51–61.
- Ramlall S., Chipps J., Pillay B.J., and Bhigjee A.L. Mild cognitive impairment and dementia in a heterogeneous elderly population: prevalence and risk profile. *Afr. J. Psychiatry*.2013; 16.doi: <http://dx.doi.org/10.4314/ajpsy.v16i6.58>.
- Rao R., Jackson S., and Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease, A comparison with healthy community residents. *Stroke J. Cereb. Circ*.1999; 30:2167–2173.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*.2003; 348:1333-1341.

Reitz C., den Heijer T., van Duijn C., Hofman A., Breteler M.M.B. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*.2007; 69:998–1005.

Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev.Neurol*.2011; *Neurol*. 7:37–152.

Richards S.S., Emsley C.L., Roberts J., Murray M.D., Hall K., Gao S., et al. The association between vascular risk factor-mediating medications and cognition and dementia diagnosis in a community-based sample of African-Americans. *J. Am. Geriatr. Soc*.2000; 48:1035–1041.

Rocca W.A., Mielke M.M., Vemuri P., and Miller V.M. Sex and gender differences in the causes of dementia: a narrative review. *Maturitas*.2014; 79:196–201.

Román G.C. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J. Neurol. Sci*.2004; 226: 49–52.

Rubinsztein D.C., Easton D.F. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*.1999; 10:199–209.

Ruitenbergh A., van Swieten J.C., Witteman J.C.M., Mehta K.M., van Duijn C.M., Hofman A.,et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*.2002; 359:281–286.

Rusanen M., Kivipelto M., Quesenberry C.P., Zhou J., and Whitmer R.A. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch. Intern. Med*.2011; 171: 333–339.

Russ TC., Batty G D., and Starr J M. Cognitive and behavioural predictors of survival in Alzheimer disease: results from a sample of treated patients in a tertiary-referral memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*.2012; 27:844-853.

Safouris A., Psaltopoulou T., Sergentanis T.N., Boutati E., Kapaki E., and Tsigoulis G. Vascular risk factors and Alzheimer's disease pathogenesis: are conventional pharmacological approaches protective for cognitive decline progression? *CNS Neurol Disord Drug Targets*.2015; 14:257-69.

Sakurai H., Hanyu H., Sato T., Kanetaka H. Shimizu S., Hirao K., et al. Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2011; 11:211–214.

Sánchez-Villegas A., Galbete C., Martínez-González M.A., Martínez J.A., Razquin C., Salas-Salvadó J., et al. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutr. Neurosci*.2011; 14:195–201.

Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D., George-Hyslop P.H., Pericak-Vance M.A., Joo S.H., et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*.1993; 43:1467–1472.

Saz P., and Dewey M.E. Depression, depressive symptoms and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*.2001; 16: 622–30.

Scarmeas N., Luchsinger J.A., Brickman A.M., Cosentino S., Schupf N., Xin-Tang M., et al. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry*.2011; 19:471–481.

Shalat S.L., Seltzer, B., Pidcock, C., and Baker Jr., E.L. Risk factors for Alzheimer's disease: A case-control study. *Neurology*.1987; 37:1630–1633.

Sinforiani E., Citterio A., Zucchella C., Bono G., Corbetta S., Merlo P., et al. Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*.2010; 30:147-54.

Sonnen J.A., Larson E.B., Gray S.L., Wilson A., Kohama S.G., Crane P.K., et al. Free radical damage to cerebral cortex in Alzheimer's disease, microvascular brain injury, and smoking. *Ann. Neurol*.2009; 65:226–229.

Stampfer M.J. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J. Intern. Med*.2006; 260:211–223.

Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*.2009; 47:2015–2028.

Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonal S., Gergel L., et al. Memantine treatment in patient with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : arandomized controlled trila. *JAMA*.2004 ; 291 :317-324.

Tchernof A., and Després J.-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev*. 2013; 93:59–404.

Todd S., Barr S., Roberts M., Passmore A.P. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.2013; 28:1109–1124.

Touré K., Coumé M., Ndiaye-Ndongo D., et al. Prévalence de la démence dans une population de personnes âgées sénégalaises, *African Journal of Neurological Sciences*.2008; 27:30–43.

Touchon J., and Portet F. Mild Cognitive Impairment. *Presse Médicale*.2007; 36: 1464-1468.

Truelsen T., Thudium D., and Grønbaek M. Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology*.2002; 59:1313–1319.

Tsuno N., Homma A. What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Rev.Neurother*.2009; 9:1667–1676.

Valenzuela M., Esler M., Ritchie, K., and Brodaty, H. Antihypertensives for combating dementia? A perspective on candidate molecular mechanisms and population-based prevention.*Transl. Psychiatry*.2012; 2:107.

van der Poel P., and Heyns. Algorithmic case prediction in relation to local clinician diagnosis in an indigenous South African population.27th International Conference of Alzheimer's Disease International.2012; London, England.

van de Vorst IE., Koek HL., de Vries R., Bots ML., Reitsma JB., and Vaartjes I. Effect of Vascular Risk Factors and Diseases on Mortality in Individuals with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Geriatr Soc*.2016;64:37-46.

in't Veld B.A., Ruitenberg A., Hofman A., Stricker B.H., and Breteler M.M. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol. Aging*.2001; 22: 407–412.

Villarejo , Benito-Leon J., Trincado R., Posada JJ., Puertas-Martin V, Boix R., et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *Alzheimers Dis.* 2011; 26:543-551.

Viña J., Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *Alzheimers Dis.* 2010; 20:527–533.

Viola K.L., Klein W.L. Amyloid  $\beta$  oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2015; 129:183–206.

Vogel T., Dali-Youcef N., Kaltenbach G., Andrès E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 1061–1067.

Vogt M.T., Wolfson S.K., and Kuller L.H. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45:529–542.

Watson G.S., and Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003; 17:27–45.

Walker E.R., McGee R.E., and Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72:334–41.

Weyerer S., Schäufele M., Wiese B., Maier W., Tebarth F., van den Bussche H., et al. Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. *Age Ageing* 2011; 40:456–463.

White L. Educational attainment and mid-life stress as risk factors for dementia in late life. *Brain J. Neurol.* 2010; 133:2180–2182.

Whitmer R.A., Gunderson E.P., Barrett-Connor E., Quesenberry C.P., and Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005; 330:1360.

Willett W.C., Sacks F., Trichopoulou A., Drescher G., Ferro-Luzzi A., Helsing E., and Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61:1402 – 1406.

Wilson R.S., Aggarwal N.T., Barne L.L., Bienias J.L., Mendes de Leon C.F., Evans D.A. Biracial population study of mortality in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66:767–772.

Wimo A., Jönsson L., Bond J., Prince M., Winblad B. The worldwide economic impact of dementia *Alzheimers Dement.* 2013; 9:1–11.

WHO. Mental health action plan 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013.

World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact Sheet No. 317 [updated 2015 Mars; cited 2014 Feb 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.

World Health Organisation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.

World Health Organisation Global recommendations on physical activity for health. 2010, 58.

World Health Organisation. A Global Brief on Hypertension.,Geneva.2013.

World Health Organization. Dementia report: a global health priority highlights. 2012. pp 1–3.

Xie J., Brayne C., and Matthews FE. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. BMJ.2008; 336:258-62.

Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad B., and Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Neurology.2004; 63:1181–1186.

Xu W.L., Atti A.R., Gatz M., Pedersen N.L., Johansson B., and Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study.Neurology.2011; 76:1568–1574.

Yusuf A.J., Baiyewu O., Sheikh T.L., and Shehu A.U. Prevalence of dementia and dementia subtypes among community-dwelling elderly people in northern Nigeria. Int. Psychogeriatr. 2001; 23, 379–386.

Zazzo R. Test des deux barrages. Actualités Pédagogiques et Psychologiques. Neuchâtel: Delachaux et Nestlé. 1974.

Zhou B., Zhao Q., Teramukai S., Ding D., Guo Q., Fukushima M., et al. Executive function predicts survival in Alzheimer disease: a study in Shanghai. J Alzheimers Dis.2010; 22:673-682.



## **Annexe 1 : Liste des communications**

H. Samba, M. Guerchet, N. NDambaBandzouzi, G. Kehoua, P. Mbelesso, P. Lacroix, JF. Dartigues, PM. Preux. Dementia associated mortality risk among older adult in Sub-Saharan Africa :Results of a two- year follow-up in the EPIDEMCA study. Communication orale présentée à la conference de la Canadian Society of Epidemiology and Biostatistics, Mississauga (Canada), 1-4 Juin 2015.

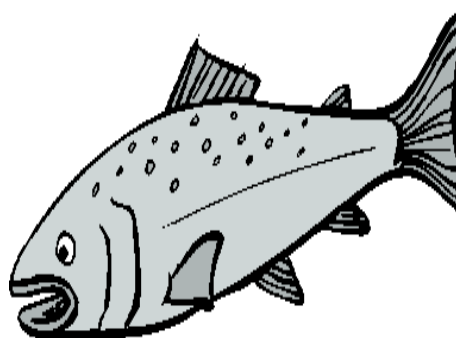
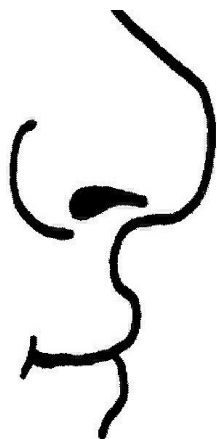
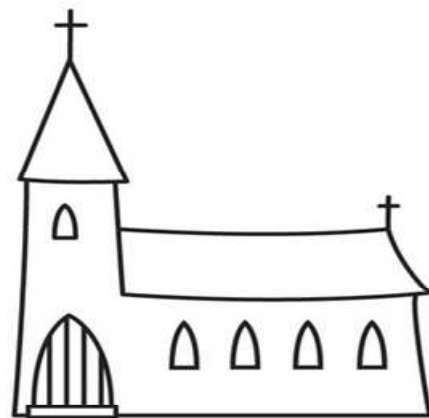
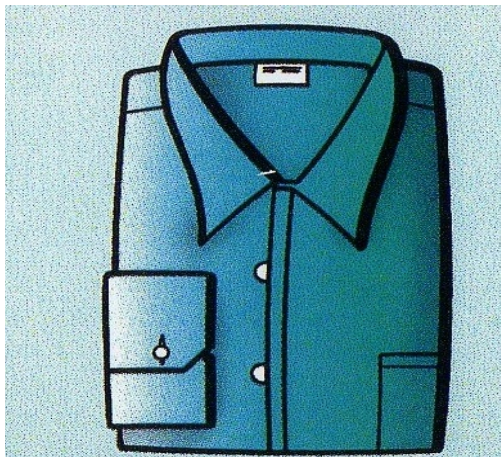
H. Samba, M. Guerchet, N. NDambaBandzouzi, G. Kehoua, P. Mbelesso, P. Lacroix, JF. Dartigues, PM. Preux. Incidence of dementia among older adults in central Africa: first results from the republic of Congo in the epidemca -FU study. Communication orale présentée à l'Alzheimer's Association International Conference, Washington (Etats-Unis), 18-23 Juillet 2015.

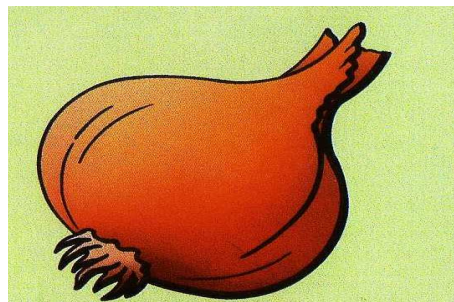
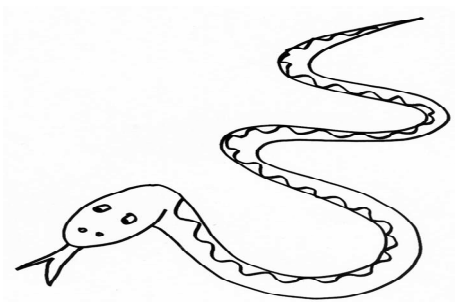
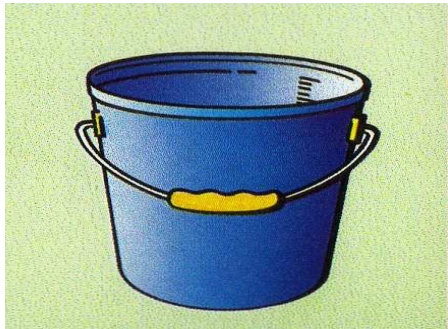
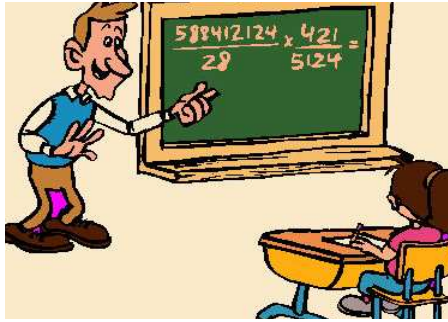
H. Samba, M. Guerchet, B. NdambaBandzouzi, P. Mbelesso, I. Desormais, JF. Dartigues, PM. Preux, V. Aboyans, P. Lacroix. Ankle brachial index predicts two year mortality in Sub-Saharan older adults. Poster présenté au congrès de l'European society of Cardiology (ESC), Londres (United Kingdom), du 29 Août au 2 septembre 2015.

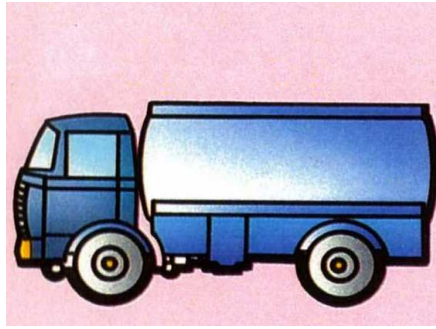
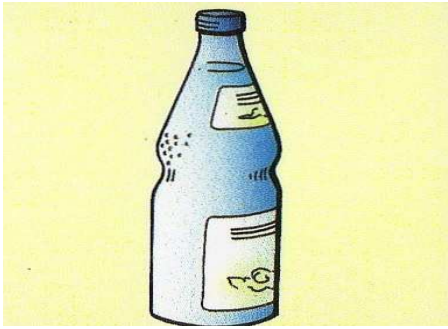
H. Samba, M. Guerchet, B. NdambaBandzouzi, P. Mbelesso, I. Desormais, JF. Dartigues, PM. Preux, V. Aboyans, P. Lacroix. Ankle brachial index predicts two year mortality in Sub-Saharan older adults. Poster présenté à la journée scientifique IGEIST, Limoges (France), 4 Septembre 2015.

H. Samba, M. Guerchet, B. NdambaBandzouzi, P. Mbelesso, G. Kehoua, P. Lacroix , JF. Dartigues, PM. Preux. Incidence des démences et facteurs associés chez les sujets âgés au Congo: Suivi à deux ans (Programme EPIDEMCA-FU). Poster présenté à la journée scientifique Tours Poitiers Limoges, Limoges (France), 15 Janvier 2016.

**Annexe 2 :** Planche du Grober et Buschke







### **Annexe 3 : Questionnaire d'enquête**

## **QUESTIONNAIRE EPIDEMCA-FU**

### **EPIDEMIOLOGIE DES DEMENCES EN AFRIQUE CENTRALE: SUIVI COGNITIF ET VASCULAIRE DES PERSONNES AGEES**



Université Marien Ngouabi



Université de Bangui

|   |                             |                |
|---|-----------------------------|----------------|
| sujet :.....  | Date :    /    /            | Identifiant du |
| Identifiant enquêteur :.....  |                             |                |
| Lieu : .....  | Numéro de téléphone : ..... |                |
| Sujet vu Non <input type="checkbox"/> lors des deux premiers suivi0-                      Oui <input type="checkbox"/> 1- sinon |                             |                |
| préciser qu'elle suivi.....( suivi1, suivi2)  |                             |                |

**NOM** ..... **Prénom**.....

**Sexe :**            1- Homme                      2- Femme

**Age du sujet:**.....**ans**

**Statut Marital :**

- |   |   |
|---|---|
| 1- <input type="checkbox"/> Célibataire           | 2- <input type="checkbox"/> Marié(e)/ En couple |
| 4- <input type="checkbox"/> Divorcé(e)/ Séparé(e) | 3- <input type="checkbox"/> Veuf/ Veuve         |

**Ville :**

- |            |                |
|------------|----------------|
| 3- Gamboma | 4- Brazzaville |
|------------|----------------|

**Quartier :**

.....

**Adresse :**.....  
.....

**LIEU ENTRETIEN**

Domicile du sujet                      1 ☐

Domicile d'un proche                      2 ☐

Autre    3 ☐

Si    autre,    précisez

.....

**Statut du patient :**

☐ Vivant :

☐ Décédé

## Questionnaire autopsie verbale

Date ou période approximative du décès (jour/mois/année) : ...../..... /.....

Lien de parenté de l'informant par rapport au défunt(e) :

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Enfant                                  | <input type="checkbox"/> Conjoint   |
| <input type="checkbox"/> Belle fille/beau-fils                   | <input type="checkbox"/> Frère/sœur |
| <input type="checkbox"/> Petit enfant                            | <input type="checkbox"/> Voisin     |
| <input type="checkbox"/> Ami proche / autre membre de la famille |                                     |

### Instructions :

Les questions suivantes représentent les plus courantes conditions médicales présentes chez les adultes. Les réponses à toutes ces questions peuvent aider à identifier la cause sous-jacente de la mort probable. Veuillez entourer suivant la codification : 1-Oui, 0-Non et 9-Ne sait pas.

| Histoire de maladies passées, avant la mort. |   |   |   |   |   |     |
|--|---|---|---|---|---|-----|
| Hypertension                                 | 0 | 1 | 9 | VIH / SIDA                                  | 0 | 1 9 |
| Maladie cardiaque                            | 0 | 1 | 9 | Cancer                                      | 0 | 1 9 |
| AVC  | 0 | 1 | 9 | Asthme                                      | 0 | 1 9 |
| Diabète                                      | 0 | 1 | 9 | Accident de la voie publique ou traumatisme | 0 | 1 9 |
| Tuberculose                                  | 0 | 1 | 9 | Autre maladie                               |   |     |



**Consigne :**

A présent si vous le permettez j'aimerais vous poser quelques questions sur le sujet décédé pour en savoir un peu plus sur son état de santé mentale.

1- Avez-vous remarqué un changement dans le comportement du défunt (e) (isolement, pleurs excessifs, tristesse) ?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

2- Le(a) défunt(e) présentait-il/elle un comportement agressif ou violent inhabituel ?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

3- Est-ce qu'il arrivait que le défunt(e) oublie ce qu'il/elle voulait dire en plein milieu de la conversation?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

4- Quand il/elle parlait, avait-t-il/elle des difficultés à trouver ses mots?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

5- Utilisait-t-il/elle des mots inexacts/inappropriés?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

6- Le défunt vous a-t-il rapporté qu'il entendait des voix ?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

7- Le défunt (e) avait-il/elle :

☐Des pertes de mémoire

☐Des difficultés à se rappeler les noms des objets ou de personnes

☐ Des hallucinations

8- Est ce qu'il/elle avait tendance à parler de choses anciennes plutôt que de choses récentes ?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

|                           |
|---------------------------|
| Santé générale du patient |
|---------------------------|

1- Le sujet a-t-il eu des problèmes de santé au cours des 12 derniers mois?

☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui                      ☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

2- Avez-vous noté un déclin général de ses capacités intellectuelles ?

☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui                      ☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

3- Le sujet a-t-il été hospitalisé au cours des 12 derniers mois?

☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui                      ☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

Si oui quelle était la cause de l'hospitalisation ?

☐AVC                                      ☐Insuffisance cardiaque  
☐Infarctus                              ☐Autre, précisez : .....

4- Le sujet as-t-il consulté pour :

☐AVC                                      ☐Insuffisance cardiaque  
☐Infarctus                              ☐Autre

5- L'état de santé du sujet s'est-il dégradé de façon majeure lors des 12 derniers mois sans consultation ou hospitalisation ?

☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui                      ☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

6- Prend-il un traitement (médical ou traditionnel)?

☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui                      ☐<sub>(9)</sub> Ne sait pas

Si                                      oui,                                      lequel  
.....

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>GeriatricDepressionScale (GDS)</b> |
|---------------------------------------|

*Présentation :*

NOUS NOUS INTERESSONS AUX TYPES DE PROBLEMES QUE LES GENS PEUVENT RENCONTRER, ET PLUS PARTICULIEREMENT A LA FACON DONT VOUS VOUS ETES SENTIS DURANT LES DERNIERS MOIS. IL S'AGIT SIMPLEMENT D'UNE ETUDE DES PROBLEMES QUE CERTAINES PERSONNES PEUVENT EVENTUELLEMENT RENCONTRER. ACCEPTERIEZ-VOUS QUE JE VOUS POSE QUELQUES QUESTIONS ?

*Si oui :* SI CERTAINES QUESTIONS VOUS PARAISSENT DEPLACEES OU ETRANGES, NE VOUS INQUIETEZ PAS, ELLES NE VOUS CONCERNENT PROBABLEMENT PAS, MAIS NOUS DEVONS POSER LES MEMES QUESTIONS A TOUT LE MONDE.

*Attendre jusqu'à ce que le patient soit installé et attende votre première question.*

*Le patient doit répondre par OUI ou par NON. Une réponse est exigée pour chaque question. Si nécessaire, répétez la question, mais ne pas accepter une réponse nuancée de la personne testée. Entourez le oui ou le non pour chaque question.*

- |  |     |     |
|--|-----|-----|
| 1. Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?   | Oui | Non |
| 2. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?                            | Oui | Non |
| 3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?                                   | Oui | Non |
| 4. Vous ennuyez-vous souvent ?   | Oui | Non |
| 5. Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?                                   | Oui | Non |
| 6. Avez-vous peur que quelque chose de mauvais vous arrive ?                         | Oui | Non |
| 7. Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?                                      | Oui | Non |
| 8. Avez-vous le sentiment d'être désormais faible ?                                  | Oui | Non |
| 9. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que sortir?                | Oui | Non |
| 10. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens | Oui | Non |
| 11. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?                      | Oui | Non |
| 12. Vous sentez-vous une personne sans valeur actuellement ?                         | Oui | Non |
| 13. Avez-vous beaucoup d'énergie ?   | Oui | Non |
| 14. Pensez-vous que votre situation actuelle est désespérée ?                        | Oui | Non |
| 15. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre?              | Oui | Non |

## Investigation des Facteurs de risque cardiovasculaires

**Consigne :** Pour cette rubrique il est fortement recommandé de vérifier le carnet de soin du patient et de se renseigner aussi auprès des proches

1- Un docteur vous a-t-il déjà dit que vous aviez de l'hypertension?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

2- Un docteur vous a-t-il prescrit un traitement contre l'hypertension?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

3- Etes-vous actuellement sous traitement médical contre l'hypertension?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

Si oui, citez-moi le nom du/des médicament(s) :

4- Avez-vous déjà été victime d'un AVC?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

5- Si oui, avez-vous été hospitalisé pour cet AVC?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

6- Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

7- Un docteur vous a-t-il déjà dit que vous étiez diabétique?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

8-Si oui, Quel est votre traitement actuel?

☐<sub>(0)</sub>Aucun traitement

☐<sub>(1)</sub>Antidiabétique oral

☐<sub>(2)</sub> Insuline

☐<sub>(3)</sub> Insuline et antidiabétique oral

☐<sub>(9)</sub>traitement traditionnel

9- Avez-vous fumé des cigarettes, le cigare, la pipe, chiqué ou prisé du tabac presque tous les jours pendant une période? #

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

Si oui :

Que fumez/ fumiez-vous?

☐<sub>(0)</sub>Cigarettes

☐<sub>(1)</sub>Cigares

☐<sub>(2)</sub>Pipe

☐<sub>(3)</sub> Tabac chiqué

☐<sub>(4)</sub>Tabac prisé

☐<sub>(5)</sub> Voie intra-rectale

Combien de fois par jour ?

Quel âge aviez-vous quand vous avez commencé à consommer régulièrement du tabac? ..... Ans

Consommez-vous toujours régulièrement du tabac?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

Si arrêt :

A quel âge avez-vous arrêté? ..... Ans

10- Consommez-vous de l'alcool ?

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

Si oui, quelle est la dose habituelle d'alcool que vous buvez en 1 semaine normale?

*Notez le nombre de doses bues par semaine*

Bière (1 dose = 33cl, 1 bouteille=65cl=2doses) : .....

Liqueur (1 dose = 25 ml) : .....

Boisson locale (1 dose =1 quaker = 500 ml).....

# DONNEES ANTHROPOMETRIQUES ET MEDICALES

Poids (kg) :.....

Taille (cm) : .....

Périmètre abdominal : .....(cm)

**Tension artérielle (en mmHg) :**

|                      | Bras gauche | Bras droit |
|----------------------|-------------|------------|
| Pression systolique  |             |            |
| Pression diastolique |             |            |

## Index de Pression Systolique

Est-il possible de mesurer l'IPS du sujet ? ☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

Sinon,

pourquoi :.....

|                              | Jambe gauche | Jambe droite Droit |
|------------------------------|--------------|--------------------|
| Pression tibiale postérieure |              |                    |
| Pression pédieuse            |              |                    |

**Glycémie :**.....,..... mg/dl

Le sujet est-il a jeun (0)☐ Non

(1) Oui☐

Temps écoulé depuis le dernier repas (délai en minutes) :

## Vitesse de marche

Le sujet peut-il marcher ? ☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

*Chronométrez le temps que le sujet met pour parcourir une distance de 4.5m, en secondes.*

Temps en secondes : ..... secondes

|  |
|--|
| <b>Activités de la vie quotidienne (vous pouvez cocher plusieurs réponses)</b> |
|--|

**Le sujet habite avec qui :**

- 1 ☐ Seul                      2 ☐ Conjoint                      3 ☐ Enfants
- 4 ☐ conjoints des enfants      5 ☐ Petits-enfants 6 ☐ Autres personnes
- 7 ☐ Ne sait pas

**Travail aux champs**

- 1 ☐ Le sujet va régulièrement aux champs pour travailler correctement (prends les initiatives et fait les choses adéquates)
- 2 ☐ Le sujet va régulièrement aux champs pour travailler mais pas correctement (ne prends pas d'initiatives, attends qu'on lui dise quoi faire, fait des choses parfois inadéquates)
- 3 ☐ Le sujet va aux champs pour conseiller les plus jeunes
- 4 ☐ Le sujet va seulement aux champs pour se promener
- 5 ☐ Le sujet ne va plus aux champs
- 6 ☐ Le sujet n'a jamais été aux champs
- 7 ☐ Ne sait pas

**Autres activités professionnelles (commerce, tissage, autres)**

- 1 ☐ Le sujet a une activité professionnelle avec vente qu'il fait correctement
- 2 ☐ Le sujet a une activité de production mais ne vend pas
- 3 ☐ Le sujet n'a plus d'activités dans ce cadre
- 4 ☐ Ne sait pas
- Le sujet n'a jamais eu d'activités de ce genre\*\* ☐ 5

**Marché**

- 1 ☐ Le sujet va au marché vendre le produit de son travail
- 2 ☐ Le sujet ne va au marché que pour faire quelques achats
- 3 ☐ Le sujet ne va au marché pour se promener
- 4 ☐ Le sujet ne va plus au marché
- 5 ☐ Ne sait pas

**Fêtes familiales (funérailles aussi) et de village**

- 1 ☐ Le sujet participe activement de sa propre initiative (y va seul ou demande qu'on l'y emmène) aux fêtes familiales ou de village et aux funérailles
- 2 ☐ Le sujet n'assiste plus aux fêtes familiales ou de village et aux funérailles mais donne des directives pour ce qui doit être fait (notamment les funérailles)

- 3 ☐ Le sujet assiste seulement aux fêtes seulement si on prend l'initiative de l'y amener
- 4 ☐ Le sujet n'assiste plus aux fêtes
- 5 ☐ Ne sait pas

#### **Cérémonies religieuses**

- 1 ☐ Le sujet participe activement aux cérémonies religieuses de sa propre initiative (y va seul ou demande qu'on l'y emmène)
  - 2 ☐ Le sujet assiste seulement aux cérémonies religieuses de sa propre initiative (y va seul ou demande qu'on l'y emmène)
  - 3 ☐ Le sujet assiste seulement aux cérémonies religieuses seulement si on prend l'initiative de l'y amener
  - 4 ☐ Le sujet n'assiste plus aux cérémonies religieuses
  - 5 ☐ Ne sait pas
- Le sujet n'est pas croyant \*\*☐6

#### **Education des enfants**

- 1 ☐ Le sujet participe activement à l'éducation des enfants
- 2 ☐ Le sujet ne participe plus à l'éducation des enfants
- 3 ☐ Ne sait pas

#### **Utilisation de l'argent**

- 1 ☐ Le sujet n'a aucune difficulté pour utiliser l'argent (il gère lui-même ses gains et ses dépenses)
- 2 ☐ Le sujet a quelques difficultés ou doit se faire aider pour gérer son budget
- 3 ☐ Le sujet ne gère plus son budget mais peut faire des petits achats
- 4 ☐ Le sujet n'utilise plus l'argent
- 5 ☐ Ne sait pas

#### **Intérêt pour la vie publique**

- 1 ☐ Le sujet a voté aux dernières élections et sait pour qui
- 2 ☐ Le sujet a voté mais ne sait pas pour qui
- 3 ☐ Le sujet n'a pas voté
- 4 ☐ Ne sait pas

#### **Déplacements**

- 1 ☐ Le sujet se déplace sans problèmes, utilise les moyens de transport
- 2 ☐ Le sujet ne se déplace qu'à pied
- 3 ☐ Le sujet ne se déplace plus loin de son domicile
- 4 ☐ Ne sait pas



**Entretien du domicile (femmes uniquement)**

- 1 ☐ Le sujet participe activement à l'entretien du domicile
- 2 ☐ Le sujet ne fait le ménage que dans sa chambre
- 3 ☐ Le sujet ne participe plus au ménage
- 4 ☐ Ne sait pas

Si le sujet fais lui-même le ménage, demander à l'entourage si le ménage est fait correctement \*\*

Oui ☐ Non ☐

**Préparation des repas (femmes uniquement)**

- 1 ☐ Le sujet prépare des repas pour elle et d'autres personnes
- 2 ☐ Le sujet prépare des repas uniquement pour elle
- 3 ☐ Le sujet participe activement à la préparation des repas
- 4 ☐ Le sujet ne participe plus à la préparation des repas
- 5 ☐ Ne sait pas

Si le sujet ne cuisine plus poser la question de savoir pourquoi\*\*

.....  
**Jeux et activités de loisirs (dominos, etc)**

- 1 ☐ Le sujet joue à des jeux de sociétés et correctement
- 2 ☐ Le sujet joue à des jeux de société mais pas correctement
- 3 ☐ Le sujet ne fait que regarder les autres jouer
- 4 ☐ Le sujet ne participe plus à des jeux de sociétés
- 5 ☐ Ne sait pas

**Tricot/Tissage/Couture (femme principalement)**

☐ (0) Non    ☐ N'a jamais eu ce genre d'activités\*\* ☐ (1) Oui

**Transmettre un message**

- 1 ☐ Le sujet transmet le message de sa propre initiative et correctement (qui est passé demander après qui, dit clairement le message laissé)
- 2 ☐ Le sujet transmet le message correctement seulement si on lui demande s'il n'a pas reçu de message à transmettre
- 3 ☐ Le sujet transmet le message partiellement (ne sait pas le nom de celui qui est passé, ou de celui à qui est destiné le message ou ne sait plus le message)
- 4 ☐ Le sujet oublie de dire que quelqu'un est passé et ne se souvient même pas que quelqu'un est passé laisser un message
- 5 ☐ Ne sait pas

**Toilette**

- 1 ☐ Le sujet fait sa toilette seul, correctement et il en prend l'initiative
- 2 ☐ Le sujet fait sa toilette seul, correctement mais il a besoin d'être stimulé
- 3 ☐ Le sujet fait sa toilette seul mais pas correctement
- 4 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour sa toilette parce qu'il a des troubles moteurs, visuels
5. ☐ Le sujet a besoin d'aide pour sa toilette même s'il n'a pas des troubles moteurs ou visuels importants
- 6 ☐ Ne sait pas

### Habillage

- 1 ☐ Le sujet s'habille seul et correctement (il choisit tout seul des vêtements propres et appropriés)
- 2 ☐ Le sujet s'habille seul mais pas correctement (vêtements pas propres ou inappropriés ou mal mis)
- 3 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour s'habiller parce qu'il a des troubles moteurs, visuels
- 4 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour s'habiller même s'il n'a pas des troubles moteurs ou visuels Importants
- 5 ☐ Ne sait pas

### Blanchisserie (femmes uniquement)

- 1 ☐ Le sujet lave son linge seul, correctement et il en prend l'initiative
- 2 ☐ Le sujet fait son linge seul, correctement mais il n'en prend pas l'initiative
- 3 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour sa lessive
- 5 ☐ Ne sait pas

### Autres activités

Chef de famille : ☐ (0) Non ☐ (1) Oui ☐ (9) Ne sait pas

Tradipraticien ☐ (0) Non ☐ (1) Oui ☐ (9) Ne sait pas

Activités paroissiales (membre actif d'un mouvement religieux) :

☐ (0) Non ☐ (1) Oui ☐ (9) Ne sait pas

Délégué de village/ quartier : ☐ (0) Non ☐ (1) Oui ☐ (9) Ne sait pas

Partage du repas en famille : ☐ (0) Non ☐ (1) Oui ☐ (9) Ne sait pas

Autres activités : ☐ (0) Non ☐ (1) Oui ☐ (9) Ne sait pas

Sioui, précisez :

.....  
.....  
.....

A-t-il un handicap physique important qui interfère avec ses activités ?

☐ (0) Non ☐ (1) Oui

(Paralysie, amputation, arthrose majeure, problème de vision)

**Audition :** 1 surdité sévère 2 simple g  ne auditive 3 normale

**Le sujet peut rester seul à la maison ?**

☐ (0) Non    ☐ (1) Oui    ☐ (9) Ne sait pas

Si non, pourquoi ?

.....  
.....  
.....

**Examen d'acuité visuelle : test de Parinaud**

Test de Parinaud : Oui ☐ Non ☐

Si non, pourquoi : Refus ☐  
Non compris ☐  
Cécité complète ☐  
Autre ☐  
Préciser :

Portez-vous des lunettes ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, fréquence : Jamais ☐

Rarement ☐

De temps en temps ☐

Souvent ☐

Tout le temps ☐

Si non, pourquoi ? N'en possède pas ☐

Les as perdues ☐

On le lui a volé ☐

N'en ressent pas le besoin ☐

Résultats 1er examen : P= (entre 3 et 20)  
D= (entre 0,75 et 4)

Lunettes données : Oui ☐ Non ☐

Si oui, Dioptrie=

Pensez-vous que les lunettes que vous avez reçues ont permis d'améliorer votre quotidien dans l'accomplissement de certaines tâches\*\*

Oui ☐ Non ☐

Si non pourquoi .....

Résultats 2ème examen (si nécessaire) P= (entre 3 et 20)  
(avec lunettes) D= (entre 0, 75 et 4)

Pathologie oculaire connue : Cataracte ☐  
Glaucome ☐  
Diabète ☐  
Myopie ☐  
Cécité ☐  
Autre ☐  
Préciser :

**National Eye Institute - Questionnaire sur la fonction visuelle (VFQ-25)**

Instructions :

Le questionnaire que je vais vous lire présente une série de problèmes concernant votre vue ou ce que vous ressentez au sujet de votre vue. Après chaque question, je vous lirai une liste de choix de réponse. Veuillez choisir la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

Pour répondre aux questions, basez-vous sur la vue que vous avez avec vos lunettes ou vos lentilles, si vous en portez.

Prenez tout le temps qu'il vous faut pour répondre à chaque question.

Toutes vos réponses resteront confidentielles. Afin que ce questionnaire nous aide à mieux comprendre les problèmes de vue et leurs conséquences sur la qualité de votre vie, vos réponses doivent être aussi précises que possible. N'oubliez pas : si vous avez des lunettes ou des lentilles pour une activité particulière, répondez à chaque question comme si vous les portiez.

Veuillez entourer le chiffre qui correspond à la réponse donnée par le sujet

VEUILLEZ LIRE À HAUTE VOIX LES CHOIX DE RÉPONSE

1ère PARTIE - ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL ET VUE

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est\* :

(Entourez un chiffre)

VEUILLEZ LIRE À HAUTE VOIX LES CHOIX DE RÉPONSE :

|            |   |
|------------|---|
| Excellente | 1 |
| Très bonne | 2 |
| Bonne      | 3 |
| Médiocre   | 4 |
| Mauvaise   | 5 |

2. Actuellement, lorsque vous regardez avec les deux yeux, vous diriez que votre vue (avec lunettes ou lentilles, si vous les portez) est excellente, bonne, médiocre, mauvaise, ou très mauvaise, ou bien êtes-vous complètement aveugle ?

(Entourez un chiffre)

VEUILLEZ LIRE À HAUTE VOIX LES CHOIX DE RÉPONSE :

|                      |   |
|----------------------|---|
| Excellente           | 1 |
| Bonne                | 2 |
| Médiocre             | 3 |
| Mauvaise             | 4 |
| Très mauvaise        | 5 |
| Complètement aveugle | 6 |

3. Êtes-vous inquiet(ète) au sujet de votre vue ?

|               |   |
|---------------|---|
| Jamais        | 1 |
| Rarement      | 2 |
| Quelquefois   | 3 |
| Très souvent  | 4 |
| Tout le temps | 5 |

4. Avez-vous eu des douleurs ou une gêne dans les yeux et autour des yeux

(par exemple : brûlures ou démangeaisons) ?

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Aucune douleur ou gêne      | 1 |
| Douleurs ou gêne légère(s)  | 2 |
| Douleurs ou gêne modérée(s) | 3 |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Douleurs ou gêne forte(s)      | 4 |
| Douleurs ou gêne très forte(s) | 5 |

## 2ème PARTIE - DIFFICULTÉS DANS VOS ACTIVITÉS

Les questions suivantes portent sur les difficultés que vous pouvez rencontrer dans certaines activités quand vous portez vos lunettes ou vos lentilles (si vous les utilisez pour ces activités).

5. Avez-vous du mal à lire les caractères d'imprimerie de taille normale dans les livres ? Reconnaître des petits objets?

- |  |   |
|--|---|
| Pas du tout  | 1 |
| Un peu   | 2 |
| Moyennement  | 3 |
| Énormément   | 4 |
| Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue                          |   |
|  | 5 |
| Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt |   |
|  | 6 |

6. Avez-vous du mal à faire certaines tâches ou certains passe-temps qui exigent de bien voir de près, comme faire la cuisine, de la couture, bricoler dans la maison ou utiliser des petits outils ?

- |  |   |
|--|---|
| Pas du tout  | 1 |
| Un peu   | 2 |
| Moyennement  | 3 |
| Énormément   | 4 |
| Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue                          |   |
|  | 5 |
| Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt |   |
|  | 6 |

7. À cause de votre vue, avez-vous du mal à retrouver quelque chose sur une étagère encombrée ?

- |  |   |
|--|---|
| Pas du tout  | 1 |
| Un peu   | 2 |
| Moyennement  | 3 |
| Énormément   | 4 |
| Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue                          |   |
|  | 5 |
| Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt |   |
|  | 6 |

8. Avez-vous du mal à lire les panneaux indicateurs ou les enseignes de magasins ? Reconnaître quelqu'un qui arrive chez vous?

- |  |   |
|--|---|
| Pas du tout  | 1 |
| Un peu   | 2 |
| Moyennement  | 3 |
| Énormément   | 4 |
| Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue                          |   |
|  | 5 |
| Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt |   |
|  | 6 |

9. A cause de votre vue, avez-vous du mal à descendre un escalier, des marches ou d'un trottoir la nuit ou quand l'éclairage est faible ?

- |             |   |
|-------------|---|
| Pas du tout | 1 |
| Un peu      | 2 |
| Moyennement | 3 |

Énormément 4  
Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5  
Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt  
6

10. À cause de votre vue, avez-vous du mal à remarquer ce qui se trouve sur le côté quand vous marchez ?

Pas du tout 1  
Un peu 2  
Moyennement 3  
Énormément 4

Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5  
Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt  
6

11. À cause de votre vue, avez-vous du mal à voir comment les gens réagissent à ce que vous dites ?

Pas du tout 1  
Un peu 2  
Moyennement 3  
Énormément 4

Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5  
Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt  
6

12. À cause de votre vue, avez-vous du mal à choisir vos vêtements et à les assortir ?

Pas du tout 1  
Un peu 2  
Moyennement 3  
Énormément 4

Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5  
Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt  
6

13. À cause de votre vue, avez-vous du mal à vous rapprocher des gens, lors des cérémonies /fêtes ou au ou à engager des discussions ?

Pas du tout 1  
Un peu 2  
Moyennement 3  
Énormément 4

Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5  
Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt  
6

14. À cause de votre vue, avez-vous du mal à aller à l'église, au marché, ou à assister à des rencontres familiales ?

Pas du tout 1  
Un peu 2  
Moyennement 3  
Énormément 4

Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5



Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt

6

### 3ème PARTIE – COMMENT VOUS RÉAGISSEZ À VOS PROBLÈMES DE VUE

Les questions suivantes portent sur la manière dont vos problèmes de vue peuvent affecter ce que vous faites. Pour chacune des questions, j'aimerais savoir si ce dont on parle s'applique à votre situation en permanence, très souvent, quelquefois, rarement ou jamais.

(Entourez un chiffre sur chaque ligne)

VEUILLEZ LIRE À HAUTE VOIX LES CHOIX DE RÉPONSE :

|  | En permanence | Très souvent | Quelque-fois | Rarement | Jamais |
|--|---------------|--------------|--------------|----------|--------|
| 15. Faites-vous moins de choses que vous ne le voudriez à cause de votre vue ?   | 1             | 2            | 3            | 4        | 5      |
| 16. Vos problèmes de vue limitent-ils le temps que vous pouvez consacrer à votre travail ou à vos autres activités ?   | 1             | 2            | 3            | 4        | 5      |
| 17. Les douleurs ou la gêne ressentie(s) dans les yeux ou autour des yeux, par exemple brûlures ou démangeaisons, vous empêchent-elles de faire ce que vous aimeriez ? | 1             | 2            | 3            | 4        | 5      |

Pour chacune des phrases suivantes, j'aimerais savoir si, dans votre situation, c'est entièrement vrai, plutôt vrai, plutôt faux, entièrement faux ou si vous n'en n'êtes pas certain(e).

(Entourez un chiffre sur chaque ligne)

|   | Entièrement vrai | Plutôt vrai | Pas certain(e) | Plutôt faux | Entièrement faux |
|---|------------------|-------------|----------------|-------------|------------------|
| 18. Je reste chez moi la plupart du temps à cause de ma vue | 1                | 2           | 3              | 4           | 5                |

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 19. Je me sens souvent contrarié(e) et insatisfait(e) à cause de ma vue   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Je maîtrise beaucoup moins bien ce que je fais à cause de ma vue  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. À cause de ma vue, je dois plus compter sur ce que me disent les autres                                       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. J'ai besoin que les autres m'aident beaucoup à cause de ma vue  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. Je m'inquiète à l'idée de faire des choses embarrassantes pour moi-même ou pour les autres, à cause de ma vue | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

|                 |
|-----------------|
| TESTS COGNITIFS |
|-----------------|

Identifiant du sujet : .....

Heure de début des tests (heures/min) : /\_\_\_/\_\_\_/ h /\_\_\_/\_\_\_/ min

**Grober&Buschke - Partie 1 : rappel explicite**

Consignes :

Montrer au sujet le premier feuillet de 4 images et dire : "Citez-moi parmi ces quatre images et montrer moi le nom du poisson". Idem avec les trois autres items de la feuille et corriger le sujet s'il fait une erreur.

Rappel immédiat :

Après chacune des présentations de la feuille des 4 images, cacher le feuillet puis demander :

"Maintenant, dites-moi quel était le poisson ? ... le vêtement ? ... le jeu ? ... la fleur ?".

Rappels 1, 2 et 3 :

Une fois le rappel immédiat terminé, dire au sujet : "Maintenant, je vais vous demander de me rappeler tous les mots que nous venons de voir. Essayez de me rappeler le maximum de mots.", puis effectuer un rappel indicé pour les items non rappelés : ex. : "Quel était le nom du poisson?".

Entre chaque épreuve rappel, faites une épreuve interférente en disant : "Maintenant je vais vous demander de compter à rebours à partir de 357 et ce pendant 20 secondes."

Important : si le sujet est mal voyant. Faire passer le Grober oralement (on va apprendre ensemble des mots chaque mot appartient à une catégorie ou famille. On va s'aider de la catégorie pour retrouver le mot si on l'a oublié). Se limiter à chaque étape (rappel immédiat, rappel 1, rappel 2, rappel 3 et rappel différé) au 12 premiers mots de la liste (ne pas faire apprendre les mots x, camion, chaise, peigne).

Le sujet accepte-il de passer le test (0) Non ☐

(1) ☐ Oui

**Rappel Immédiat**

| Catégorie            | Item             | Rappel immédiat | 0/1 |
|----------------------|------------------|-----------------|-----|
| Poisson              | Carpe            |                 | 1   |
| Vêtement             | Chemise          |                 |     |
| Bâtiment             | Eglise           |                 |     |
| Partie du corps      | Pied             |                 |     |
|                      |                  |                 |     |
| Personne             | medecin          |                 |     |
| Fruit                | Banane           |                 |     |
| Métal                | Montre           |                 |     |
| Instrument de ménage | Seau/cantine     |                 |     |
|                      |                  |                 |     |
| Animal               | Serpent          |                 |     |
| Arbre                | Cocotier/palmier |                 |     |
| Sport                | football         |                 |     |
| Légume               | Oignon           |                 |     |
|                      |                  |                 |     |
| Boisson              | Jus              |                 |     |
| Moyen de transport   | Camion           |                 |     |
| Meuble               | Chaise           |                 |     |
| Objet de toilette    | Peigne           |                 |     |

Total mots rappelés : /\_\_/\_\_/

Total intrusions : /\_\_/\_\_/

Test d'interférence réussi oui non (entourer oui/non)

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

### Rappel 1

| Catégorie            | Item             | R libre1 | 0/1 | R indicé1 | 0/1 |
|----------------------|------------------|----------|-----|-----------|-----|
| Poisson              | Carpe            |          |     |           |     |
| Vêtement             | Chemise          |          |     |           |     |
| Bâtiment             | Eglise           |          |     |           |     |
| Partie du corps      | Pied             |          |     |           |     |
|                      |                  |          |     |           |     |
| Personne             | medecin          |          |     |           |     |
| Fruit                | banane           |          |     |           |     |
| Métal                | Montre           |          |     |           |     |
| Instrument de ménage | Seau/cantine     |          |     |           |     |
|                      |                  |          |     |           |     |
| Animal               | Serpent          |          |     |           |     |
| Arbre                | Cocotier/palmier |          |     |           |     |
| Sport                | Football         |          |     |           |     |
| Légume               | Oignon           |          |     |           |     |
|                      |                  |          |     |           |     |
| Boisson              | Jus              |          |     |           |     |
| Moyen de transport   | Camion           |          |     |           |     |
| Meuble               | Chaise           |          |     |           |     |
| Objet de toilette    | Peigne           |          |     |           |     |

Rappel libre 1 :

Rappel indicé 1:

Mots rappelés : / \_\_/ \_\_/

/ \_\_/ \_\_/

Répétitions : / \_\_/ \_\_/

/ \_\_/ \_\_/

Intrusions : / \_\_/ \_\_/

/ \_\_/ \_\_/

Test d'interférence réussi    oui    non    (entourer oui/non)

Ecrire en clair les intrusions éventuelles : .....

## Rappel 2

| Catégorie            | Item             | R libre 2 | 0/1 | R indicé 2 | 0/1 |
|----------------------|------------------|-----------|-----|------------|-----|
| Poisson              | Carpe            |           |     |            |     |
| Vêtement             | Chemise          |           |     |            |     |
| Bâtiment             | Eglise           |           |     |            |     |
| Partie du corps      | pied             |           |     |            |     |
|                      |                  |           |     |            |     |
| Personne             | Medecin          |           |     |            |     |
| Fruit                | Papaye           |           |     |            |     |
| Métal                | Montre           |           |     |            |     |
| Instrument de ménage | Seau/cantine     |           |     |            |     |
|                      |                  |           |     |            |     |
| Animal               | Serpent          |           |     |            |     |
| Arbre                | Cocotier/palmier |           |     |            |     |
| Sport                | Boxe             |           |     |            |     |
| Légume               | Oignon           |           |     |            |     |
|                      |                  |           |     |            |     |
| Boisson              | Jus              |           |     |            |     |
| Moyen de transport   | Camion           |           |     |            |     |
| Meuble               | Chaise           |           |     |            |     |
| Objet de toilette    | Peigne           |           |     |            |     |

Rappel libre 2 :

Rappel indicé 2:

Mots rappelés :    /\_\_/\_/

/\_\_/\_/

Répétitions :    /\_\_/\_/

/\_\_/\_/

Intrusions :            /\_\_/\_/                                 /\_\_/\_/

Test d'interférence réussi    oui    non    (entourer oui/non)

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

### Rappel 3

| Catégorie            | Item             | R libre 3 | 0/1 | R indicé 3 | 0/1 |
|----------------------|------------------|-----------|-----|------------|-----|
| Poisson              | Carpe            |           |     |            |     |
| Vêtement             | Chemise          |           |     |            |     |
| Bâtiment             | Eglise           |           |     |            |     |
| Partie du corps      | pied             |           |     |            |     |
|                      |                  |           |     |            |     |
| Personne             | Medecin          |           |     |            |     |
| Fruit                | banane           |           |     |            |     |
| Métal                | Montre           |           |     |            |     |
| Instrument de ménage | Seau/cantine     |           |     |            |     |
|                      |                  |           |     |            |     |
| Animal               | Serpent          |           |     |            |     |
| Arbre                | Cocotier/palmier |           |     |            |     |
| Sport                | Football         |           |     |            |     |
| Légume               | Oignon           |           |     |            |     |
|                      |                  |           |     |            |     |
| Boisson              | Jus              |           |     |            |     |
| Moyen de transport   | Camion           |           |     |            |     |
| Meuble               | Chaise           |           |     |            |     |
| Objet de toilette    | Peigne           |           |     |            |     |

Rappel libre 3 :

Rappel indicé 3:





## Barrage de Zazzo

Consignes :

Déplier la feuille devant le sujet et, tout en montrant le signe en haut de la page : « Vous voyez un signe, qu'est-ce-que c'est ? ».

Le sujet répondra : « un carré avec une tige (un trait, une queue) vers le haut ».

Répétez « c'est un carré avec une tige (un trait, une queue) vers le haut », en reprenant le terme donné par le sujet.

« Sur l'ensemble de la feuille, vous retrouverez des carrés avec les traits soit vers le haut, vers le à gauche à droite ou en diagonale. Je vais vous demander de parcourir ligne par ligne et de barrer(avec un trait) ce signe-là (en indiquant à l'aide d'un crayon le signe en haut de la page) et ceci toute la page ».

Attention, vous devez démarrer le chronomètre que lorsque le sujet aura compris les instructions données. Si le sujet ne comprend pas la consigne, vous répétez mais vous ne devez pas prendre exemple des signes dans la page.

Lorsque le sujet a barré d'un trait le premier signe, vous démarrez le chronomètre.

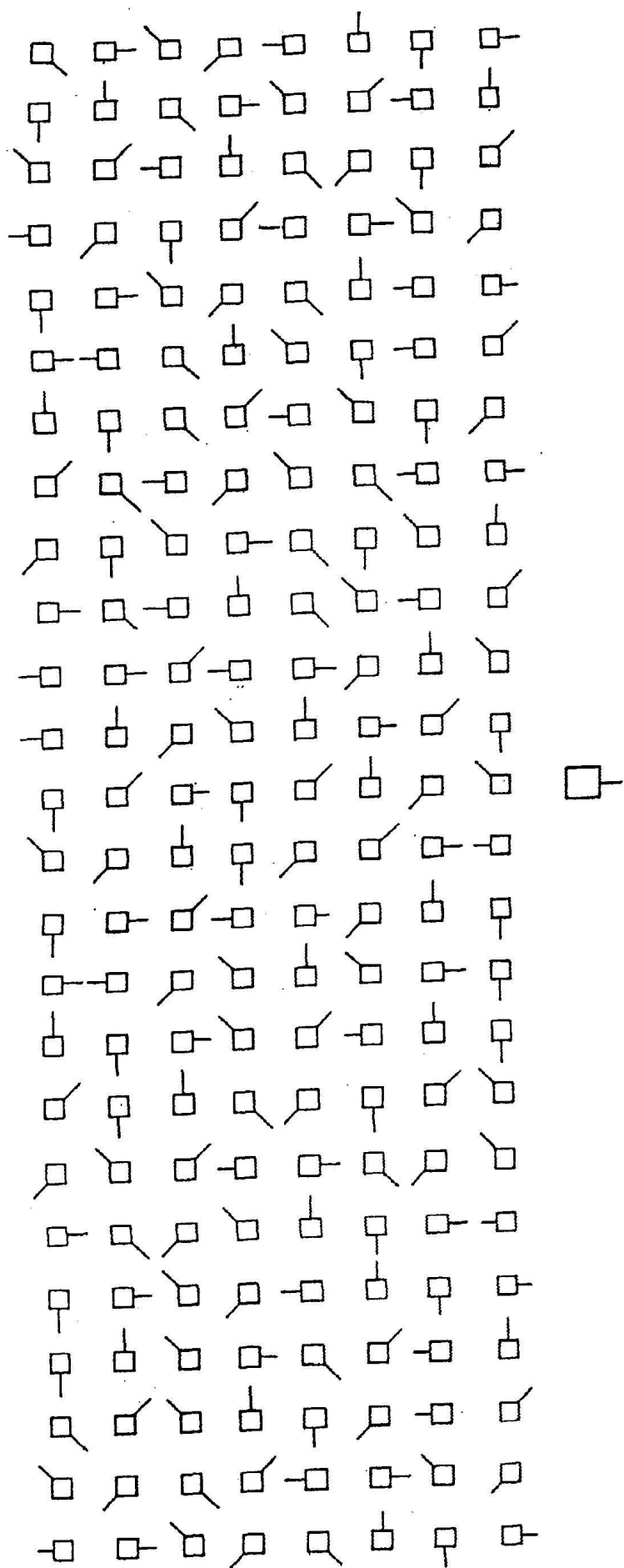
Codage :

Nombre de bons signes barrés.

Nombre de mauvais signes barrés.

Noter le temps en clair en minutes pris par le sujet pour compléter une série de quatre lignes.

Le codage du temps se fera ultérieurement en secondes.



| Nombre<br>de<br>lignes | Nb de bons<br>signes<br>barrés | Nb de<br>mauvais<br>signe barrés | Nombre de<br>signe<br>sauté | Nb de<br>ligne<br>sauté | Nb<br>d'omission<br>dans les<br>lignes<br>sautées | Temps,<br>en<br>seconde |
|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| 4 (14)                 | /__/_/                         | /__/_/                           | /__/_/                      | /__/_/                  | /__/_/  | /__/_/                  |
| 8(15)                  | /__/_/                         | /__/_/                           | /__/_/                      | /__/_/                  | /__/_/  | /__/_/                  |

Nombre total de signes barrés sur 29 :                    /\_\_/\_/

Test non passé ou non complet (0=non ; 1=oui) /\_\_/  

Refus (autre que digression) /\_\_\_/

Incapable physiquement /\_\_/

Incapable intellectuellement /\_\_/

Autre (précisez) \_\_\_\_\_ /\_\_\_/

Incident au cours du test (0=non ; 1=oui) /\_\_/

Interruption parasite (téléphone, famille, animal domestique) /\_\_/

Digression de la personne au cours du test\* /\_\_/  
Stratégie incôtable ou anarchique /\_\_/  

\* si cela se produit, ne pas arrêter et dire de reprendre le test, si la digression dure trop longtemps, arrêter le test

## Set Test d'Isaacs

Consignes :

"Je vais vous nommer une catégorie de mots et je vais vous demander de me donner le plus possible de mots appartenant à cette catégorie. La première catégorie ce sont les ethnies. Je vais donc vous demander de me nommer le plus possible d'ethnies auxquelles vous pouvez penser pendant 60 secondes".

Si le sujet a compris la consigne, vous dites "nommez-moi des couleurs".

Faire partir le chronomètre dès la fin de la consigne.

Si le sujet ne produit aucun mot au bout de 15 secondes, répéter la consigne en arrêtant le chronomètre le temps de l'explication.

Marquer tous les mots cités, les bons et les mauvais.

A 15 secondes marquer le signe / et la même chose à 30 secondes, afin de pouvoir compter par la suite les mots nommés dans l'intervalle 15 secondes et l'intervalle 30 secondes. A 60 secondes marquer le signe // pour montrer que le sujet a bien cherché jusqu'à la fin de l'intervalle.

### Différencier :

- les répétitions **conscientes** (le sujet dit qu'il l'a déjà dit) : ^
- les répétitions **avec doute** (le sujet émet un doute) :
- les répétitions **non conscientes** (le sujet répète sans s'en rendre compte) : \_
- entourer les **intrusions**

### Codage :

Noter le nombre d'évocations à 15, 30 et 60 secondes.

Dans le peigne 15 " doit être inscrit le nombre de mots corrects nommés à 15 secondes.

Dans le peigne 30" doit être inscrit le nombre de mots corrects nommés à 30 secondes (depuis le début, y compris les 15 premières secondes)

Dans le peigne 60" doit être inscrit le nombre de mots corrects nommés à 60 " (depuis le début).

Les mots corrects sont les mots qui appartiennent à la catégorie demandée et qui ne sont pas des répétitions.

Les intrusions sont des mots qui n'appartiennent pas à la catégorie demandée.

### **Ethnies du pays**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

30 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

1 minute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions non conscientes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Répétitions conscientes  
I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions avec doute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Intrusions I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

### **Animaux**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....  
.....  
5 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

30 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

1 minute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions non conscientes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Répétitions conscientes  
I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions avec doute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Intrusions I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

## Fruits

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

30 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

1 minute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions non conscientes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Répétitions conscientes

I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions avec doute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Intrusions I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

## Grands villages du pays

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



5 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

30 secondes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

1 minute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions non conscientes I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Répétitions conscientes  
I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

Répétitions avec doute I\_\_\_\_I\_\_\_\_I Intrusions I\_\_\_\_I\_\_\_\_I

**Set Test d'Isaacs**

Test non passé ou non complet ☐<sub>(0)</sub>Non  
☐<sub>(1)</sub>Oui

Non proposé au sujet ☐<sub>(0)</sub>Non  
☐<sub>(1)</sub>Oui

Si oui, pourquoi \_\_\_\_\_

Refus (autre que digression) ☐<sub>(0)</sub>Non  
☐<sub>(1)</sub>Oui

Incapable physiquement ☐<sub>(0)</sub>Non  
☐<sub>(1)</sub>Oui

Incapable intellectuellement ☐<sub>(0)</sub>Non  
☐<sub>(1)</sub>Oui

Autre ☐<sub>(0)</sub>Non  
☐<sub>(1)</sub>Oui

Si autre,  
précisez \_\_\_\_\_

| Incident au cours du test                                     | <input type="checkbox"/> <sub>(0)</sub> Non | <input type="checkbox"/> <sub>(1)</sub> Oui |
|---|---|---|
| Interruption parasite (téléphone, famille, animal domestique) |   | /__/  |
| Digression de la personne au cours du test*                   |   | /__/  |
| Stratégie incôtable ou anarchique                             |   | /__/  |

\* si cela se produit, ne pas arrêter et dire de reprendre le test, si la digression dure trop longtemps, arrêter le test

Heure fin de tests papier (heures/min) : ..... /\_\_/\_/ h /\_\_/\_/ min



|          |
|----------|
| ANAMNESE |
|----------|

(Entretien avec le sujet et/ou un informant)

**Existence d'un trouble cognitif reconnu :**

Par le sujet lui-même :            0 ☐ non            1 ☐ oui            9 ☐ Ne sait pas

Par l'entourage :                    0 ☐ non            1 ☐ oui            9 ☐ Ne sait pas

**Si trouble cognitif (reconnu par le sujet et/ou l'entourage),**

Ce trouble est-il apparu :

- |   |  |
|---|--|
| 1 <input type="checkbox"/> il y a moins de 6 mois | 4 <input type="checkbox"/> 2 à 5 ans     |
| 2 <input type="checkbox"/> 6 mois à 1 an          | 5 <input type="checkbox"/> plus de 5 ans |
| 3 <input type="checkbox"/> 1 à 2 ans              | 9 <input type="checkbox"/> Ne sait pas   |

**Mode d'installation:**    1 ☐ Progressif    2 ☐ Brutal            9 ☐ Ne sait pas

**Le trouble cognitif est-il apparu :**

• Après un accident vasculaire cérébral: 0 ☐ non    1 ☐ oui    9 ☐ Ne sait pas

Si oui, combien de temps après ? /\_\_/\_/ mois

• Au cours d'une maladie de Parkinson ?    0 ☐ non    1 ☐ oui    9 ☐ Ne sait pas

Si oui, combien de temps après le début ?            /\_\_/\_/ années

• Après une anesthésie :            0 ☐ non    1 ☐ oui    9 ☐ Ne sait pas

Si oui, s'agissait-il d'une anesthésie

- |  |
|--|
| 1 <input type="checkbox"/> Générale            |
| 2 <input type="checkbox"/> Locale ou régionale |
| 9 <input type="checkbox"/> Ne sait pas         |

**Evolution depuis l'apparition :**

- |  |   |
|--|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Stationnaire            | 4 <input type="checkbox"/> Amélioration |
| 2 <input type="checkbox"/> Aggravation par palier  | 9 <input type="checkbox"/> Ne sait pas  |
| 3 <input type="checkbox"/> Aggravation progressive |   |

**EXAMEN COGNITIF**

(Évaluation des troubles cognitifs éventuels, de leurs conséquences,  
recherche d'éventuels signes et symptômes neurologiques associés)

**Trouble du langage**      0 ☐ Non      1 ☐ Discret   2 ☐ Modéré      3 ☐ Sévère

Si oui, de quel type : Expression :                      0 ☐ Non      1 ☐ Oui

Compréhension :                      0 ☐ Non      1 ☐ Oui

**Trouble de l'orientation :**      0 ☐ Non      1 ☐ Discret   2 ☐ Modéré      3 ☐ Sévère

Si oui, de quel type : Spatiale :                      0 ☐ non      1 ☐ oui  
Temporelle :                      0 ☐ non      1

☐ oui

**Troubles de la reconnaissance des personnes :**

☐ (0) Non      ☐ (1) Oui      ☐ (9) Ne sait pas

Précisez pour chaque type d'épisodes cités ci-dessus combien de temps ils  
ont duré et si ces épisodes ce sont produits plusieurs fois :

.....  
.....

.....  
.....

**Signes ou symptômes neurologiques focaux :**      0 ☐ Non recherchés      1 ☐  
Recherchés

Si recherchés : 0 ☐ Absence                      1 ☐ Présence

Si présence, précisez lesquels :

.....  
.....  
.....

**A. Apparition de déficits cognitifs multiples comme en témoignent à la fois :**

**1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)**

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

**2) Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :**

**a) trouble du langage :** ☐<sub>(0)</sub>Non ☐<sub>(1)</sub>Oui

**b) trouble de la gestualité :** ☐<sub>(0)</sub>Non ☐<sub>(1)</sub>Oui

**c) trouble de la reconnaissance des personnes ou des choses :**

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

**d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite) :**

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

**B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur :**

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

**C. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium**

☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

| DOMAINE                                     | CDR 0  | CDR 0.5  | CDR 1  | CDR 2  | CDR 3  |
|---|--|--|--|--|--|
| <b>MEMOIRE</b>                              | Pas de perte de mémoire ou très léger manque de mémoire de manière irrégulière<br><br><b>□0</b>  | Manque de mémoire léger mais régulier, souvenirs partiels des événements, manque de mémoire "bénin"<br><br><b>□0.5</b> | Perte de mémoire modérée, plus marquée pour les événements récents, ce défaut trouble les activités quotidiennes<br><br><b>□1</b>  | Perte grave de mémoire, seul ce qui a été appris de longue date est retenu, les choses nouvelles sont rapidement oubliées<br><br><b>□2</b>         | Perte grave de mémoire, seuls des fragments restent<br><br><b>□3</b>   |
| <b>ORIENTATION</b>                          | Parfaitement orienté<br><br><b>□0</b>  | Parfaitement orienté à l'exception d'une légère difficulté de perception du temps<br><br><b>□0.5</b>                   | Difficulté modérée avec la perception du temps orienté au niveau du lieu de l'examen mais peut connaître une certaine désorientation géographique ailleurs<br><br><b>□1</b>                | Grave difficulté avec la perception du temps, généralement désorienté dans le temps et souvent dans le lieu<br><br><b>□2</b>                       | Orienté seulement par rapport aux personnes<br><br><b>□3</b>   |
| <b>JUGEMENT ET RESOLUTION DES PROBLEMES</b> | Résout bien les problèmes de tous les jours, bon jugement par rapport au comportement passé<br><br><b>□0</b>   | Très légère difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences<br><br><b>□0.5</b>                      | Difficulté modérée à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement conservé<br><br><b>□1</b>  | Très nette difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement altéré<br><br><b>□2</b>         | Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes<br><br><b>□3</b>  |
| <b>POSITION DANS LA COMMUNAUTE</b>          | Degré normal d'indépendance au niveau du travail, du shopping, des activités commerciales ou financières au sein d'un groupe social<br><br><b>□0</b> | Légère altération au niveau de ces activités<br><br><b>□0.5</b>  | Incapable de fonctionner indépendamment au niveau de ces activités mais continue d'en pratiquer certaines, semble normal au premier abord<br><br><b>□1</b>                                 | Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble en assez bonne santé pour être emmené exercé des activités hors du domicile<br><br><b>□2</b> | Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble trop malade pour être emmené exercer des activités hors du domicile<br><br><b>□3</b> |
| <b>FOYER ET PASSE-TEMPS</b>                 | La vie au foyer, les passes temps, les intérêts intellectuels sont bien conservés<br><br><b>□0</b>   | La vie au foyer, les passe-temps, les intérêts intellectuels sont légèrement diminués<br><br><b>□0.5</b>               | Diminution des fonctions domestiques légère mais réelle, les tâches les plus difficiles sont abandonnées, les passe-temps et intérêts les plus compliqués sont abandonnés<br><br><b>□1</b> | Seules les tâches simples sont exécutées, intérêts très limités, ne durent pas<br><br><b>□2</b>  | Aucune fonction significative au foyer<br><br><b>□3</b>  |
| <b>HYGIENE PERSONNELLE</b>                  | Parfaitement capable de s'occuper de soi<br><br><b>□0</b>  |  | Doit être sollicité<br><br><b>□1</b>   | A besoin d'aide pour s'habiller, pour maintenir son hygiène, pour garder ses effets personnels<br><br><b>□2</b>                                    | A besoin d'une aide importante pour l'hygiène personnelle, souvent incontinent<br><br><b>□3</b>  |



|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>SYNTHESE DE L'EXAMEN MEDICAL</b> |
|-------------------------------------|

**Diagnostic cognitif de l'examineur (indépendamment des critères DSMIV) :**

0 ☐ Pas de démence

1 ☐ Plainte isolée

2 ☐ MCI

3 ☐ Démence

**Dépression**                      ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Si démence, type :**

**Maladie d'Alzheimer :**    ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

Si oui, 1 ☐ Probable    2 ☐  
Possible

**Démence vasculaire :**    ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Démence mixte :**                      ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Démence fronto-temporale :**    ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Démence due à une maladie de Parkinson :** ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Démence vésanique :**                      ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Autre type de démence :** ☐<sub>(0)</sub>Non                      ☐<sub>(1)</sub>Oui

**Précisez** \_\_\_\_\_

**Démence impossible à classer (sans précision) :** ☐<sub>(0)</sub>Non

☐<sub>(1)</sub>Oui

